

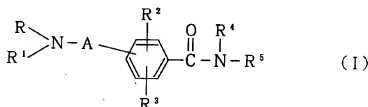


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 213/75, 213/81, 215/14, 239/42, 239/48, 401/12, 413/12, 417/12, 471/04, 473/34, 487/04, A61K 31/44, 31/44S, 31/47, 31/50S, 31/52, 31/53, 31/53S</p>	AI	<p>(11) 国際公開番号 WO95/28387</p> <p>(43) 国際公開日 1995年10月26日 (26.10.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00747 (22) 国際出願日 1995年4月17日 (17.04.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/78280 1994年4月18日 (18.04.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 有田雅文 (ARITA, Masafumi)(JP/JP) 佐藤裕行 (SATO, Hiroyuki)(JP/JP) 〒871 福岡県豊上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 創薬第二研究所内 Fukuoka, (JP) 斉藤忠正 (SAITOH, Tadamasa)(JP/JP) 美濃口正典 (MINOGUCHI, Masanori)(JP/JP) 山上圭司 (YAMAGAMI, Keiji)(JP/JP) 〒358 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 創薬第一研究所内 Saitama, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : BENZAMIDE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF</p>		
<p>(54) 発明の名称 ベンズアミド化合物およびその医薬用途</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>A benzamide compound represented by general formula (I), (wherein each symbol is as defined in the specification); an isomer or pharmaceutically acceptable acid-addition salt thereof; a medicinal composition comprising a therapeutically available dose of the compound and pharmaceutically acceptable fillers; and remedies for hypertension, angina pectoris, asthma, and renal and peripheral circulation disturbances, and a cerebral vasospasm depressant, each containing the above compound. This compound has a potent smooth muscle relaxant effect and, similar to conventional calcium antagonists, a hypotensive effect and a cerebral and coronary vasodilator effect. Furthermore it has a persistent renal and peripheral circulation ameliorant effect and, as different from the calcium antagonists, the effect of the inhibiting vasoconstriction caused by various agonists, and is perorally administrable. Hence it is useful as a preventive or remedy for diseases of circulatory organs including coronary, cerebral, renal and peripheral arteries, for example, remedies for hypertension, anginal pectoris, and renal and peripheral circulation disturbances, and a cerebral vasospasm depressant. Also it is useful as an asthma remedy.</p>		

## (57) 要約

## 一般式



(式中、各記号は明細書中に定義したとおりである。)

により表されるベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩。また、この化合物の治療上有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物、ならびに、この化合物を含有する高血圧症治療薬、狭心症治療薬、喘息治療薬、腎および末梢循環障害治療薬および脳血管攣縮抑制薬。

本発明化合物は、強い平滑筋弛緩作用を有し、従来のカルシウム拮抗薬と同様に降圧作用および脳・冠血管拡張作用を有するほか、持続的な腎および末梢循環改善作用も有し、しかもカルシウム拮抗薬とは異なり種々のアゴニストによる血管収縮をも抑制する経口投与が可能な化合物であり、強力で持続性のある高血圧症治療薬、狭心症治療薬、腎および末梢循環障害治療薬、脳血管攣縮抑制薬などの冠・脳・腎および末梢動脈等の循環器系用疾患予防・治療剤として、さらに喘息治療剤としても有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

## 明細書

## ベンズアミド化合物およびその医薬用途

本発明は新規かつ医薬として有用なベンズアミド化合物、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩、およびその医薬用途に関する。

## 「発明の背景」

成人病として大きな社会問題となっている高血圧症や冠・脳循環障害（狭心症、脳梗塞など）の原因の一つに平滑筋の収縮性の異常が考えられている。平滑筋の収縮－弛緩は主に細胞内カルシウムの増減により調節されており、平滑筋細胞内に流入したカルシウムがカルモジュリンと結合し、ミオシン軽鎖磷酸化酵素を活性化する結果、ミオシン軽鎖を磷酸化し、平滑筋を収縮させるとされている（ミオシン磷酸化説）。このことから細胞内カルシウムを減少させ、血管を拡張する多くのカルシウム拮抗薬が開発され、高血圧症、狭心症などの治療に汎用されている。

しかし近年、血管、気管などの平滑筋の特性である持続的な収縮はミオシン磷酸化説だけでは説明できず、細胞内カルシウムの濃度に依存しない収縮機構やカルシウム感受性の増強機構などの関与が示唆されている。このことはカルシウム拮抗薬が無効な平滑筋収縮や疾病（脳血管攣縮や喘息など）の存在からも支持され、細胞内カルシウムを減少させる薬剤だけでは平滑筋収縮に起因する疾病を治療することは不十分であり、新たな平滑筋弛緩薬の開発が望まれている。

ところでベンズアミド系化合物として今までに強心剤として特開昭62-158252号公報、特開昭62-158253号公報、抗潰瘍剤としてJ. Med. Chem., 14, 963(1971)、腸のぜん動運動阻害剤としてスペイン特許第456, 989 号等に報告されているが、平滑筋弛緩作用に関する報告はない。

一方、WO 93/05021号明細書には、4-アミノ（アルキル）シクロヘキサノール-1-カルボン酸アミド化合物が、強力で持続性の抗高血圧剤、冠・脳・腎および末梢動脈などの循環器系用疾患予防・治療剤および喘息治療剤として有用であることが開示されている。

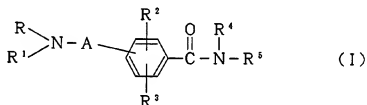
本発明の目的は、強い平滑筋弛緩作用を有し、従来のカルシウム拮抗薬と同様に降圧作用および脳・冠血管拡張作用を有するほか、持続的な腎および末梢循環改善作用も有し、しかもカルシウム拮抗薬とは異なり種々のアゴニストによる血管収縮をも抑制する経口投与が可能な化合物を提供することである。

# 「発明の開示」

本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、本発明のベンズアミド化合物、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩が、上記目的を達成できることを見出して本発明を完成するに至った。

さらに、本発明の化合物は、ヒスタミン吸入によるモルモット実験の喘息抑制作用、モルモット摘出気管標本でのアセチルコリンによる収縮抑制作用を示し、抗喘息作用をも有することが判明した。

本発明は、一般式



〔式中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



〔式中、R⁸は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹（ここで、R⁸，R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。）を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁸とR⁷は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。〕

により表される基を示す。

$R^1$  は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

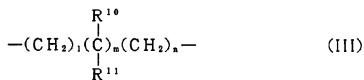
または、 $R$  と  $R^1$  は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

$R^2$  ,  $R^3$  は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

$R^4$  は水素またはアルキルを示す。

$R^5$  は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。

A は式



(式中、 $R^{10}$  ,  $R^{11}$  は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 $R^{10}$  と  $R^{11}$  は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。1, m, n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)

を示す。]

により表されるベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩に関する。

また、本発明は一般式 (I) の化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩の治療上有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物、および一般式 (I) の化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩

を含有する高血圧症治療薬、狭心症治療薬、喘息治療薬、腎および末梢循環障害治療薬または脳血管収縮抑制薬をも提供する。

本明細書中の各記号の定義は次の通りである。

R, R<sup>1</sup> におけるアルキルとは炭素数 1～6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数 1～4 個のアルキルが好ましい。

R, R<sup>1</sup> におけるシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの炭素数 3～7 個のシクロアルキルを示す。

R, R<sup>1</sup> におけるシクロアルキルアルキルとはシクロアルキル部が前記炭素数 3～7 個のシクロアルキルであり、アルキル部が炭素数 1～6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）であるシクロアルキルアルキルであって、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシルなどがあげられる。

R, R<sup>1</sup> におけるアラルキルとは、アルキル部として炭素数 1～4 個のアルキルを有するものであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニルアルキルを示す。

R, R<sup>1</sup> における環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、アラルキルの置換基とは、ハロゲン（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素）、アルキル（R, R<sup>1</sup> におけるアルキルと同義）、アルコキシ（炭素数 1～6 個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、

エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを示す。)、アラルキル(R, R<sup>1</sup>におけるアラルキルと同義)、ハロアルキル(R, R<sup>1</sup>において示したアルキルに1~5個のハロゲンが置換したものであり、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルなどを示す。)、ニトロ、アミノ、シアノ、アジドなどがあげられる。

RとR<sup>1</sup>が結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基としては、5~6員環、これらの結合環が好適であり、具体的には1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1-イミダゾリル、2, 3-ジヒドロチアゾール-3-イル等が例示される。また、置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としてはアルキル、アラルキル、ハロアルキルなどがあげられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルはR, R<sup>1</sup>において示したものと同義である。

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>におけるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキルはR, R<sup>1</sup>において示したものと同義である。

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>におけるアシルとは炭素数2~6個のアルカノイル(アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヒバロイルなど)、ベンゾイル、またはアルカノイル部が炭素数2~4個のフェニルアルカノイル(フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリルなど)を示す。

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>におけるアルキルアミノとは、アルキル部に炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを有するアルキルアミノであって、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、第2級ブチルアミノ、第3級ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノなどを示す。

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>におけるアシルアミノとは、アシルとして炭素数2~6個のアルカノイル、ベンジル、またはアルカノイル部が炭素数2~4個のフェニルアルカノ

イルなどを有するアシルアミノであって、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、パレリルアミノ、ピパロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノなどを示す。

$R^2$  ,  $R^3$  におけるアルキルチオとは、アルキル部に炭素数 1~6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを有するアルキルチオであって、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第 2 級ブチルチオ、第 3 級ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどを示す。

$R^2$  ,  $R^3$  におけるアラルキルオキシとは、そのアルキル部に炭素数 1~4 個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシなどを示す。

$R^2$  ,  $R^3$  におけるアラルキルチオとは、そのアルキル部に炭素数 1~4 個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルチオ、1-フェニルエチルチオ、2-フェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオなどを示す。

$R^2$  ,  $R^3$  におけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部に炭素数 1~6 個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第 2 級ブトキシカルボニル、第 3 級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなどを示す。

$R^2$  ,  $R^3$  におけるアルキルカルバモイルとは、炭素数 1~4 個のアルキルでモノまたはジ置換されたカルバモイルであって、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなどを示す。

$R^4$  におけるアルキルとは  $R$  ,  $R^1$  におけるアルキルと同義である。



R<sup>5</sup> における含窒素複素環とは、単環の場合、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラゾール、トリアゾールを示し、縮合環の場合、ピロロピリジン（1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン、1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン、1H-ピロロ〔3, 4-b〕ピリジンなど）、ピラゾロピリジン（1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン、1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジンなど）、イミダゾピリジン（1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンなど）、ピロロピリミジン（1H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン、1H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン、1H-ピロロ〔3, 4-d〕ピリミジンなど）、ピラゾロピリミジン（1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、1H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジンなど）、イミダゾピリミジン（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン、1H-イミダゾ〔4, 5-d〕ピリミジンなど）、ピロロトリアジン（ピロロ〔1, 2-a〕-1, 3, 5-トリアジン、ピロロ〔2, 1-f〕-1, 2, 4-トリアジン）、ピラゾロトリアジン（ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジンなど）、トリアゾロピリジン（1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジンなど）、トリアゾロピリミジン（1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリミジン、1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジンなど）、シンノリン、キナゾリン、キノリン、ピリドピリダジン（ピリド〔2, 3-c〕ピリダジンなど）、ピリドピラジン（ピリド〔2, 3-b〕ピラジンなど）、ピリドピリミジン（ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン、ピリド〔3, 2-d〕ピリミジンなど）、ピリミドピリミジン（ピリミド〔4, 5-d〕ピリミジン、ピリミド〔5, 4-d〕ピリミジンなど）、ピラジノピリミジン（ピラジノ〔2, 3-d〕ピリミジンなど）、ナフチリジン（1, 8-ナフチリジンなど）、テトラゾロピリミジン（テトラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンなど）、チエノピリジン（チエノ〔2, 3-b〕ピリジンなど）、チエノピリミジン（チエノ〔2, 3-d〕ピリミジンなど）、チアゾロピリジン（チアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン、チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジンなど）、チアゾロピリミジン（チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、チアゾロ〔5, 4-d〕ピリミ

ジンなど)、オキサゾロピリジン(オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン、オキサゾロ〔5, 4-b〕ピリジンなど)、オキサゾロピリミジン(オキサゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、オキサゾロ〔5, 4-d〕ピリミジンなど)、フロピリジン(フロ〔2, 3-b〕ピリジン、フロ〔3, 2-b〕ピリジンなど)、フロピリミジン(フロ〔2, 3-d〕ピリミジン、フロ〔3, 2-d〕ピリミジンなど)、2, 3-ジヒドロピロロピリジン(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジンなど)、2, 3-ジヒドロピロロピリミジン(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジンなど)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンなどがあげられ、これらの環が水素添加されている芳香族環を形成する場合、環中の炭素原子がカルボニルでもよく、たとえば2, 3-ジヒドロ-2-オキソピロロピリジン、2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソピロロピリジン、7, 8-ジヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジンなども含まれる。

また、これらの環はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、ホルミル、アシル、アミノアルキル、モノまたはジアルキルアミノアルキル、アジド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいヒドラジノなどの置換基によって置換されていてもよい。

ここで、置換基を有していてもよいヒドラジノの置換基としては、アルキル、アラルキル、ニトロ、シアノなどがあげられるが、アルキル、アラルキルはR、R<sup>1</sup>におけるアルキル、アラルキルと同義であり、たとえばメチルヒドラジノ、エチルヒドラジノ、ベンジルヒドラジノなどが例示される。

R<sup>6</sup>におけるアルキルはR、R<sup>1</sup>におけるアルキルと同義である。また、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>におけるアルキルはR、R<sup>1</sup>におけるアルキルと同義であり、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>におけるアラルキルはR、R<sup>1</sup>におけるア

ラルキルと同義である。

$R^7$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ におけるアルキルは $R$ 、 $R^1$ におけるアルキルと同義であり、 $R^7$ 、 $R^{7a}$ におけるアラルキルは $R$ 、 $R^1$ におけるアラルキルと同義である。

$R^6$ と $R^7$ 、 $R^{6a}$ と $R^{7a}$ 、 $R^{6b}$ と $R^{7b}$ または $R^{6c}$ と $R^{7c}$ が結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基とは、イミダゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、イミダゾリン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、1, 3-オキサゾリン-2-イル、1, 3-チアゾリン-2-イルまたはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、フェニル、アラルキルなどの置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イルなどがあげられる。ここで、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アラルキルとは $R$ 、 $R^1$ において示したものと同義である。

また、上記の置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としては、アルキル、アラルキル、ハロアルキルなどがあげられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルとは $R$ 、 $R^1$ において示したものと同義である。

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11b}$ におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1〜6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに1〜3個のヒドロキシが置換したものであり、たとえばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどが挙げられる。 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11b}$ におけるアルキルは $R$ 、 $R^1$ におけるアルキルと同義であり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ におけるハロアルキル、アルコキシカルボニルは $R$ 、 $R^1$ において示したものと同義であり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ におけるアラルキルは $R$ 、 $R^1$ におけるアラルキルと同義である。 $R^{10}$ と $R^{11}$ 、 $R^{10a}$ と $R^{11a}$ または $R^{10b}$ と $R^{11b}$ が結合して形成するシクロアルキルも $R$ 、 $R^1$ におけるシクロアルキルと同義である。

本発明には、化合物(I)の無機酸、有機酸と形成される薬学的に許容される

酸付加塩、水和物または各種の溶媒和物なども包含される。また、カルボキシル基を有する場合はナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などの金属塩や、リジン、オルニチンなどのアミノ酸との塩も含まれる。

本発明には、不斉炭素が存在する場合には、光学異性体、そのラセミ体などが存在しうるが、本発明はこれらすべてを包含するものである。

(I) 本発明は一般式 (I) において  $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $A$  から選ばれる少なくとも一つが、下記定義を満足するものであることが好ましい。

$R$  は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいアラルキルを示すか、あるいは式



(式中、 $R^{6*}$  は水素または式： $-\text{NR}^{8*}\text{R}^{9*}$  (ここで、 $R^{8*}$ 、 $R^{9*}$  は同一または異なって水素、アルキルまたはアラルキルを示す。) を示し、 $R^{7*}$  は水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。または、 $R^{6*}$  と  $R^{7*}$  は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)

により表される基を示す。

$R^1$  は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

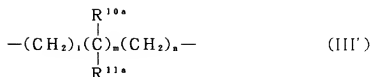
または、 $R$  と  $R^1$  は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって水素、アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはアジドを示す。

$R^4$  は水素またはアルキルを示す。

$R^5$  は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。

Aは式



(式中、 $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{11a}$  は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。または、 $\text{R}^{10a}$  と  $\text{R}^{11a}$  は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 $l$ 、 $m$ 、 $n$  はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)

を示す。

(2) 本発明は一般式(1)において $\text{R}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  およびAから選ばれる少なくとも一つが、下記定義を満足するものであることが特に好ましい。

$\text{R}$ は水素またはアルキルを示すか、あるいは式



(式中、 $\text{R}^{6b}$ は水素または式： $-\text{NR}^{8b}\text{R}^{9b}$  (ここで、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{R}^{9b}$ は同一または異なって水素またはアルキルを示す。)を示し、 $\text{R}^{7b}$ は水素またはアルキルを示す。または、 $\text{R}^{6b}$ と $\text{R}^{7b}$ は結合して環中にさらに置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)

により表される基を示す。

$\text{R}^1$  は水素またはアルキルを示す。

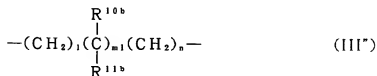
または、 $\text{R}$ と $\text{R}^1$  は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに置換基を有していてもよい窒素原子を含んでもよい複素環を形成する基を示す。

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  は同一または異なって水素、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アラキルオキシ、シアノ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイルまたはアジドを示す。

R<sup>4</sup> は水素を示す。

R<sup>5</sup> は置換基を有していてもよいピリジン、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジンまたは1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジンから誘導される基を示す。

Aは式



(式中、R<sup>10b</sup>、R<sup>11b</sup>は同一または異なって水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはカルボキシを示す。または、R<sup>10b</sup>とR<sup>11b</sup>は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。1、nはそれぞれ0または1～3の整数を示し、m<sup>1</sup>は0または1を示す。)

を示す。

(3) また一般式(I)において、-NRR<sup>1</sup>で表される基としては、アミノ、グアニジノ、または3-プロピルグアニジノが、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>としては同一または異なって水素、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはアジドが、R<sup>4</sup>としては水素が、R<sup>5</sup>としては置換基を有していてもよい4-ピリジル、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イルまたは1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イルが、Aとしては、-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-または-CH(CH<sub>2</sub>OH)-がそれぞれ好ましい基として挙げられる。

また、Aはベンズアミドの4位に位置するものが好ましい。

さらに、一般式(I)において、Aが式-CH(CH<sub>3</sub>)-などのように不斉炭素原子を有するときは、その絶対配置がRである化合物が好ましい活性を示す。

一般式(I)で表される化合物のうち望ましいものとしては、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロベン

ズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-クロロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド、

(R)-N-(3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド、  
N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド、

N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチル-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)-2-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-(3-プロピルグアニジノ)エチル)ベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-シアノベンズアミド、

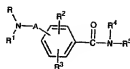
N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド、および

(R)-N-(3-ヨード-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

から選ばれる化合物が挙げられる。

本発明に含まれる化合物は、以下の表に示す通りである。表中、Meはメチル、Etはエチル、nPr はn-プロピル、isoPr はイソプロピル、nBu はn-ブチル、isoBu はイソブチル、Pen はペンチル、Hex はヘキシル、Acはアセチル、Phはフェニル、Bnはベンジル、Phenetylは2-フェニルエチルを意味する。











第 1 表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	NH <sub>2</sub>	4	—CH <sub>2</sub> —	H	H	H	
2	//	//	—CH(Me)—	//	//	//	//
3	//	//	—CH(Et)—	//	//	//	//
4	//	//	—CH(nPr)—	//	//	//	//
5	//	//	—CH(isoPr)—	//	//	//	//
6	//	//	—CH(nBu)—	//	//	//	//
7	//	//	—CH(isoBu)—	//	//	//	//
8	//	//	—CH(CH <sub>2</sub> F)—	//	//	//	//
9	//	//	—CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F)—	//	//	//	//
10	//	//	—CH(CHF <sub>2</sub> )—	//	//	//	//
11	//	//	—CH(CF <sub>3</sub> )—	//	//	//	//
12	//	//	—CH(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )—	//	//	//	//
13	//	//	—C(Me) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
14	//	//	—C(Et) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
15	//	//	—C(Pr) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
16	//	//		//	//	//	//
17	//	//		//	//	//	//
18	//	//	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
19	//	//	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	//	//	//	//
20	//	//	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	//	//	//	//


第 2 表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
21	NH <sub>2</sub>	3	—CH <sub>2</sub> —	H	H	H	
22	//	//	—CH(Me)—	//	//	//	//
23	//	//	—CH(Et)—	//	//	//	//
24	//	//	—CH(nPr)—	//	//	//	//
25	//	//	—CH(CH <sub>2</sub> F)—	//	//	//	//
26	//	//	—CH(CF <sub>3</sub> )—	//	//	//	//
27	//	//	—C(Me) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
28	//	//	—C(Et) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
29	//	//		//	//	//	//
30	//	//		//	//	//	//
31	//	//	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
32	//	//	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	//	//	//	//
33	//	2	—CH <sub>2</sub> —	//	//	//	//
34	//	//	—CH(Me)—	//	//	//	//
35	//	//	—CH(Et)—	//	//	//	//
36	//	//	—CH(nPr)—	//	//	//	//
37	//	//	—CH(CH <sub>2</sub> F)—	//	//	//	//
38	//	//	—CH(CF <sub>3</sub> )—	//	//	//	//
39	//	//	—C(Me) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
40	//	//	—C(Et) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
41	//	//		//	//	//	//
42	//	//		//	//	//	//
43	//	//	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	//	//	//	//
44	//	//	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —	//	//	//	//


第 3 表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
45	NH <sub>2</sub>	4	—CH <sub>2</sub> —	3-OH	H	H	
46	//	//	//	2-OH	//	//	//
47	//	//	//	3-OMe	//	//	//
48	//	//	//	2-OMe	//	//	//
49	//	//	//	3-OEt	//	//	//
50	//	//	//	2-OEt	//	//	//
51	//	//	//	3-OBn	//	//	//
52	//	//	//	2-OBn	//	//	//
53	//	//	//	3-NO <sub>2</sub>	//	//	//
54	//	//	//	2-NO <sub>2</sub>	//	//	//
55	//	//	//	3-NH <sub>2</sub>	//	//	//
56	//	//	//	2-NH <sub>2</sub>	//	//	//
57	//	//	//	3-NHMe	//	//	//
58	//	//	//	2-NHMe	//	//	//
59	//	//	//	3-NHEt	//	//	//
60	//	//	//	2-NHEt	//	//	//
61	//	//	//	3-NHnPr	//	//	//
62	//	//	//	2-NHnPr	//	//	//
63	//	//	//	3-NMe <sub>2</sub>	//	//	//
64	//	//	//	2-NMe <sub>2</sub>	//	//	//
65	//	//	//	3-NHAc	//	//	//
66	//	//	//	2-NHAc	//	//	//
67	//	//	//	3-F	//	//	//
68	//	//	//	2-F	//	//	//


第 4 表

番号	RR <sup>1</sup> N-	A 置換位置		R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
69	NH <sub>2</sub>	4	—CH <sub>2</sub> —	3-Cl	H	H	
70	//	//	//	2-Cl	//	//	//
71	//	//	//	3-Br	//	//	//
72	//	//	//	2-Br	//	//	//
73	//	//	//	3-CO <sub>2</sub> H	//	//	//
74	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> H	//	//	//
75	//	//	//	3-CO <sub>2</sub> Me	//	//	//
76	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> Me	//	//	//
77	//	//	//	3-CO <sub>2</sub> Et	//	//	//
78	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> Et	//	//	//
79	//	//	//	3-CONH <sub>2</sub>	//	//	//
80	//	//	//	2-CONH <sub>2</sub>	//	//	//
81	//	//	//	3-CONHMe	//	//	//
82	//	//	//	2-CONHMe	//	//	//
83	//	//	//	3-CONHEt	//	//	//
84	//	//	//	2-CONHEt	//	//	//
85	//	//	//	3-COMe	//	//	//
86	//	//	//	2-COMe	//	//	//
87	//	//	//	3-COEt	//	//	//
88	//	//	//	2-COEt	//	//	//
89	//	//	//	3-CONPr	//	//	//
90	//	//	//	2-CONPr	//	//	//
91	//	//	//	3-Me	//	//	//
92	//	//	//	2-Me	//	//	//


第 5 表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
93	NH <sub>2</sub>	4	—CH <sub>2</sub> —	3-Et	H	H	
94	//	//	//	2-Et	//	//	//
95	//	//	//	3-nPr	//	//	//
96	//	//	//	2-nPr	//	//	//
97	//	//	//	3-nBu	//	//	//
98	//	//	//	2-nBu	//	//	//
99	//	//	//	3-CN	//	//	//
100	//	//	//	2-CN	//	//	//
101	//	//	//	3-SMe	//	//	//
102	//	//	//	2-SMe	//	//	//
103	//	//	//	2-Me	3-Me	//	//
104	//	//	//	2-Me	5-Me	//	//
105	//	//	//	2-Me	6-Me	//	//
106	//	//	//	3-Me	5-Me	//	//
107	//	//	//	2-F	3-F	//	//
108	//	//	//	2-F	5-F	//	//
109	//	//	//	2-F	6-F	//	//
110	//	//	//	3-F	5-F	//	//
111	//	//	//	2-Cl	3-Cl	//	//
112	//	//	//	2-Cl	5-Cl	//	//
113	//	//	//	2-Cl	6-Cl	//	//
114	//	//	//	3-Cl	5-Cl	//	//
115	//	//	//	3-NH <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	//	//
116	//	//	//	3-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	//	//


第 6 表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
117	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	3-OH	H	H	
118	"	"	"	2-OH	"	"	"
119	"	"	"	3-OMe	"	"	"
120	"	"	"	2-OMe	"	"	"
121	"	"	"	3-OEt	"	"	"
122	"	"	"	2-OEt	"	"	"
123	"	"	"	3-OBn	"	"	"
124	"	"	"	2-OBn	"	"	"
125	"	"	"	3-NO <sub>2</sub>	"	"	"
126	"	"	"	2-NO <sub>2</sub>	"	"	"
127	"	"	"	3-NH <sub>2</sub>	"	"	"
128	"	"	"	2-NH <sub>2</sub>	"	"	"
129	"	"	"	3-NHMe	"	"	"
130	"	"	"	2-NHMe	"	"	"
131	"	"	"	3-NHEt	"	"	"
132	"	"	"	2-NHEt	"	"	"
133	"	"	"	3-NHnPr	"	"	"
134	"	"	"	2-NHnPr	"	"	"
135	"	"	"	3-NMe <sub>2</sub>	"	"	"
136	"	"	"	2-NMe <sub>2</sub>	"	"	"
137	"	"	"	3-NHAc	"	"	"
138	"	"	"	2-NHAc	"	"	"
139	"	"	"	3-F	"	"	"
140	"	"	"	2-F	"	"	"

第 7 表

















番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
141	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	3-Cl	H	H	
142	"	"	"	2-Cl	"	"	"
143	"	"	"	3-Br	"	"	"
144	"	"	"	2-Br	"	"	"
145	"	"	"	3-CO <sub>2</sub> H	"	"	"
146	"	"	"	2-CO <sub>2</sub> H	"	"	"
147	"	"	"	3-CO <sub>2</sub> Me	"	"	"
148	"	"	"	2-CO <sub>2</sub> Me	"	"	"
149	"	"	"	3-CO <sub>2</sub> Et	"	"	"
150	"	"	"	2-CO <sub>2</sub> Et	"	"	"
151	"	"	"	3-CONH <sub>2</sub>	"	"	"
152	"	"	"	2-CONH <sub>2</sub>	"	"	"
153	"	"	"	3-CONHMe	"	"	"
154	"	"	"	2-CONHMe	"	"	"
155	"	"	"	3-CONHEt	"	"	"
156	"	"	"	2-CONHEt	"	"	"
157	"	"	"	3-COMe	"	"	"
158	"	"	"	2-COMe	"	"	"
159	"	"	"	3-COEt	"	"	"
160	"	"	"	2-COEt	"	"	"
161	"	"	"	3-CONPr	"	"	"
162	"	"	"	2-CONPr	"	"	"
163	"	"	"	3-Me	"	"	"
164	"	"	"	2-Me	"	"	"

第 8 表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
165	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	3-Et	H	H	
166	"	"	"	2-Et	"	"	"
167	"	"	"	3-nPr	"	"	"
168	"	"	"	2-nPr	"	"	"
169	"	"	"	3-nBu	"	"	"
170	"	"	"	2-nBu	"	"	"
171	"	"	"	3-CN	"	"	"
172	"	"	"	2-CN	"	"	"
173	"	"	"	3-SMe	"	"	"
174	"	"	"	2-SMe	"	"	"
175	"	"	"	2-Me	3-Me	"	"
176	"	"	"	2-Me	5-Me	"	"
177	"	"	"	2-Me	6-Me	"	"
178	"	"	"	3-Me	5-Me	"	"
179	"	"	"	2-F	3-F	"	"
180	"	"	"	2-F	5-F	"	"
181	"	"	"	2-F	6-F	"	"
182	"	"	"	3-F	5-F	"	"
183	"	"	"	2-Cl	3-Cl	"	"
184	"	"	"	2-Cl	5-Cl	"	"
185	"	"	"	2-Cl	6-Cl	"	"
186	"	"	"	3-Cl	5-Cl	"	"
187	"	"	"	3-NH <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	"	"
188	"	"	"	3-NO <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	"	"



















第 9 表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
189	NH <sub>2</sub>	4	—CH <sub>2</sub> —	H	H	H	
190	"	"	"	"	"	"	
191	"	"	"	"	"	"	
192	"	"	"	"	"	"	
193	"	"	"	"	"	"	
194	"	"	"	"	"	"	
195	"	"	"	"	"	"	
196	"	"	"	"	"	"	
197	"	"	"	"	"	"	
198	"	"	"	"	"	"	
199	"	"	"	"	"	"	
200	"	"	"	"	"	"	
201	"	"	"	"	"	"	
202	"	"	"	"	"	"	
203	"	"	"	"	"	"	
204	"	"	"	"	"	"	

第10表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
205	NH <sub>2</sub>	4	—CH <sub>2</sub> —	H	H	H	
206	"	"	"	"	"	"	
207	"	"	"	"	"	"	
208	"	"	"	"	"	"	
209	"	"	"	"	"	"	
210	"	"	"	"	"	"	
212	"	"	"	"	"	"	
213	"	"	"	"	"	"	
214	"	"	"	"	"	"	
215	"	"	"	"	"	"	
216	"	"	"	"	"	"	
217	"	"	"	"	"	"	
218	"	"	"	"	"	"	
219	"	"	"	"	"	"	


第11表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
220	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	H	H	H	
221	/	/	/	/	/	/	
222	/	/	/	/	/	/	
223	/	/	/	/	/	/	
224	/	/	/	/	/	/	
225	/	/	/	/	/	/	
226	/	/	/	/	/	/	
227	/	/	/	/	/	/	
228	/	/	/	/	/	/	
229	/	/	/	/	/	/	
230	/	/	/	/	/	/	
231	/	/	/	/	/	/	
232	/	/	/	/	/	/	
234	/	/	/	/	/	/	
235	/	/	/	/	/	/	
236	/	/	/	/	/	/	


第12表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
237	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	H	H	H	
238	/	/	/	/	/	/	
239	/	/	/	/	/	/	
240	/	/	/	/	/	/	
241	/	/	/	/	/	/	
242	/	/	/	/	/	/	
243	/	/	/	/	/	/	
244	/	/	/	/	/	/	
245	/	/	/	/	/	/	
246	/	/	/	/	/	/	
247	/	/	/	/	/	/	
248	/	/	/	/	/	/	
249	/	/	/	/	/	/	
250	/	/	/	/	/	/	


第13表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
251	NH <sub>2</sub>	4	-CH <sub>2</sub> -	3-OH	H	H	
252	"	"	"	2-OH	"	"	"
253	"	"	"	3-OMe	"	"	"
254	"	"	"	2-OMe	"	"	"
255	"	"	"	3-OBn	"	"	"
256	"	"	"	2-OBn	"	"	"
257	"	"	"	3-F	"	"	"
258	"	"	"	2-F	"	"	"
259	"	"	"	3-Cl	"	"	"
260	"	"	"	2-Cl	"	"	"
261	"	"	"	3-Br	"	"	"
262	"	"	"	2-Br	"	"	"
263	"	"	"	3-NO <sub>2</sub>	"	"	"
264	"	"	"	2-NO <sub>2</sub>	"	"	"
265	"	"	"	3-NH <sub>2</sub>	"	"	"
266	"	"	"	2-NH <sub>2</sub>	"	"	"
267	"	"	"	3-NHMe	"	"	"
268	"	"	"	2-NHMe	"	"	"
269	"	"	"	3-NMe <sub>2</sub>	"	"	"
270	"	"	"	2-NMe <sub>2</sub>	"	"	"
271	"	"	"	3-NHAc	"	"	"
272	"	"	"	2-NHAc	"	"	"
273	"	"	"	3-CO <sub>2</sub> H	"	"	"
274	"	"	"	2-CO <sub>2</sub> H	"	"	"


第14表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
275	NH <sub>2</sub>	4	—CH <sub>2</sub> —	3-CO <sub>2</sub> Me	H	H	
276	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> Me	//	//	//
277	//	//	//	3-CO <sub>2</sub> Et	//	//	//
278	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> Et	//	//	//
279	//	//	//	3-CONH <sub>2</sub>	//	//	//
280	//	//	//	2-CONH <sub>2</sub>	//	//	//
281	//	//	//	3-CONHMe	//	//	//
282	//	//	//	2-CONHMe	//	//	//
283	//	//	//	3-COMe	//	//	//
284	//	//	//	2-COMe	//	//	//
285	//	//	//	3-COE <sub>t</sub>	//	//	//
286	//	//	//	2-COE <sub>t</sub>	//	//	//
287	//	//	//	3-CONPr	//	//	//
288	//	//	//	2-CONPr	//	//	//
289	//	//	//	3-Me	//	//	//
290	//	//	//	2-Me	//	//	//
291	//	//	//	3-E <sub>t</sub>	//	//	//
292	//	//	//	2-E <sub>t</sub>	//	//	//
293	//	//	//	3-nPr	//	//	//
294	//	//	//	2-nPr	//	//	//
295	//	//	//	3-CN	//	//	//
296	//	//	//	2-CN	//	//	//
297	//	//	//	3-SMe	//	//	//
298	//	//	//	2-SMe	//	//	//

第15表


番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
299	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	3-OH	H	H	
300	//	//	//	2-OH	//	//	//
301	//	//	//	3-OMe	//	//	//
302	//	//	//	2-OMe	//	//	//
303	//	//	//	3-OBn	//	//	//
304	//	//	//	2-OBn	//	//	//
305	//	//	//	3-F	//	//	//
306	//	//	//	2-F	//	//	//
307	//	//	//	3-Cl	//	//	//
308	//	//	//	2-Cl	//	//	//
309	//	//	//	3-Br	//	//	//
310	//	//	//	2-Br	//	//	//
311	//	//	//	3-NO <sub>2</sub>	//	//	//
312	//	//	//	2-NO <sub>2</sub>	//	//	//
313	//	//	//	3-NH <sub>2</sub>	//	//	//
314	//	//	//	2-NH <sub>2</sub>	//	//	//
315	//	//	//	3-NHMe	//	//	//
316	//	//	//	2-NHMe	//	//	//
317	//	//	//	3-NMe <sub>2</sub>	//	//	//
318	//	//	//	2-NMe <sub>2</sub>	//	//	//
319	//	//	//	3-NHAc	//	//	//
320	//	//	//	2-NHAc	//	//	//
321	//	//	//	3-CO <sub>2</sub> H	//	//	//
322	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> H	//	//	//

第16表


番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
323	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	3-CO <sub>2</sub> Me	H	H	
324	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> Me	//	//	//
325	//	//	//	3-CO <sub>2</sub> Et	//	//	//
326	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> Et	//	//	//
327	//	//	//	3-CONH <sub>2</sub>	//	//	//
328	//	//	//	2-CONH <sub>2</sub>	//	//	//
329	//	//	//	3-CONHMe	//	//	//
330	//	//	//	2-CONHMe	//	//	//
331	//	//	//	3-COMe	//	//	//
332	//	//	//	2-COMe	//	//	//
333	//	//	//	3-COEt	//	//	//
334	//	//	//	2-COEt	//	//	//
335	//	//	//	3-CONPr	//	//	//
336	//	//	//	2-CONPr	//	//	//
337	//	//	//	3-Me	//	//	//
338	//	//	//	2-Me	//	//	//
339	//	//	//	3-Et	//	//	//
340	//	//	//	2-Et	//	//	//
341	//	//	//	3-nPr	//	//	//
342	//	//	//	2-nPr	//	//	//
343	//	//	//	3-CN	//	//	//
344	//	//	//	2-CN	//	//	//
345	//	//	//	3-SMe	//	//	//
346	//	//	//	2-SMe	//	//	//



第17表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
347	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	3-OH	H	H	
348	//	//	//	2-OH	//	//	//
349	//	//	//	3-OMe	//	//	//
350	//	//	//	2-OMe	//	//	//
351	//	//	//	3-OBn	//	//	//
352	//	//	//	2-OBn	//	//	//
353	//	//	//	3-F	//	//	//
354	//	//	//	2-F	//	//	//
355	//	//	//	3-Cl	//	//	//
356	//	//	//	2-Cl	//	//	//
357	//	//	//	3-Br	//	//	//
358	//	//	//	2-Br	//	//	//
359	//	//	//	3-NO <sub>2</sub>	//	//	//
360	//	//	//	2-NO <sub>2</sub>	//	//	//
361	//	//	//	3-NH <sub>2</sub>	//	//	//
362	//	//	//	2-NH <sub>2</sub>	//	//	//
363	//	//	//	3-NHMe	//	//	//
364	//	//	//	2-NHMe	//	//	//
365	//	//	//	3-NMe <sub>2</sub>	//	//	//
366	//	//	//	2-NMe <sub>2</sub>	//	//	//
367	//	//	//	3-NHAc	//	//	//
368	//	//	//	2-NHAc	//	//	//
369	//	//	//	3-CO <sub>2</sub> H	//	//	//
370	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> H	//	//	//


















第18表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
371	NH <sub>2</sub>	4	—CH(Me)—	3-CO <sub>2</sub> Me	H	H	
372	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> Me	//	//	//
373	//	//	//	3-CO <sub>2</sub> Et	//	//	//
374	//	//	//	2-CO <sub>2</sub> Et	//	//	//
375	//	//	//	3-CONH <sub>2</sub>	//	//	//
376	//	//	//	2-CONH <sub>2</sub>	//	//	//
377	//	//	//	3-CONHMe	//	//	//
378	//	//	//	2-CONHMe	//	//	//
379	//	//	//	3-COMe	//	//	//
380	//	//	//	2-COMe	//	//	//
381	//	//	//	3-COEt	//	//	//
382	//	//	//	2-COEt	//	//	//
383	//	//	//	3-CONPr	//	//	//
384	//	//	//	2-CONPr	//	//	//
385	//	//	//	3-Me	//	//	//
386	//	//	//	2-Me	//	//	//
387	//	//	//	3-Et	//	//	//
388	//	//	//	2-Et	//	//	//
389	//	//	//	3-nPr	//	//	//
390	//	//	//	2-nPr	//	//	//
391	//	//	//	3-CN	//	//	//
392	//	//	//	2-CN	//	//	//
393	//	//	//	3-SMe	//	//	//
394	//	//	//	2-SMe	//	//	//

第19表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
395		4	-CH <sub>2</sub> -	H	H	H	
396		//	-CH(Me)-	//	//	//	//
397		//	//	//	//	//	//
398		//	//	//	//	//	//
399		//	//	//	//	//	//
400		//	//	//	//	//	//
401		//	//	//	//	//	//
402		//	//	//	//	//	//
403		//	//	//	//	//	//
404		//	//	//	//	//	//
405		//	//	//	//	//	//
406		//	//	//	//	//	//
407		//	//	//	//	//	//
408		//	//	//	//	//	//
409		//	//	//	//	//	//
410		//	//	//	//	//	//

















第20表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
411		4	-CH(Me)-	H	H	H	
412		//	//	//	//	//	//
413		//	//	//	//	//	//
414		//	//	//	//	//	//
415		//	//	//	//	//	//
416		//	//	//	//	//	//
417		//	//	//	//	//	//
418		//	//	//	//	//	//
419		//	//	//	//	//	//
420		//	//	//	//	//	//
421		//	//	//	//	//	//
422	HN=CH-NH-	//	//	//	//	//	//
423		//	//	//	//	//	//
424		//	-CH <sub>2</sub> -	//	//	//	
425		//	//	//	//	//	//
426		//	//	//	//	//	//

第21表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
427		4	-CH <sub>2</sub> -	H	H	H	
428		//	//	//	//	//	//
429		//	//	//	//	//	//
430		//	//	//	//	//	//
431		//	//	//	//	//	//
432		//	//	//	//	//	//
433		//	//	//	//	//	//
434		//	//	//	//	//	//
435		//	//	//	//	//	//
436		//	//	//	//	//	//
437		//	//	//	//	//	//
438		//	//	//	//	//	//
439		//	//	//	//	//	//
440		//	//	//	//	//	//
441		//	//	//	//	//	//
442		//	//	//	//	//	//

第22表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
443		4	-CH <sub>2</sub> -	H	H	H	
444		//	//	//	//	//	//
445		//	//	//	//	//	//
446		//	//	//	//	//	//
447		//	//	//	//	//	//
448		//	//	//	//	//	//
449		//	//	//	//	//	//
450		//	//	//	//	//	//
451	H <sub>2</sub> NCH=N-	//	//	//	//	//	//
452		//	//	//	//	//	//
453		//	-CH(Me)-	//	//	//	//
454		//	//	//	//	//	//
455		//	//	//	//	//	//
456		//	//	//	//	//	//
457		//	//	//	//	//	//
458		//	//	//	//	//	//

第23表


















番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
459		4	—CH(Me)—	H	H	H	
460		//	//	//	//	//	//
461		//	//	//	//	//	//
462		//	//	//	//	//	//
463		//	//	//	//	//	//
464		//	//	//	//	//	//
465		//	//	//	//	//	//
466		//	//	//	//	//	//
467		//	//	//	//	//	//
468		//	//	//	//	//	//
469		//	//	//	//	//	//
470		//	//	//	//	//	//
471		//	//	//	//	//	//
472		//	//	//	//	//	//
473		//	//	//	//	//	//
474		//	//	//	//	//	//

第24表

















番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
475		4	-CH(Me)-	H	H	H	
476		/	/	/	/	/	/
477		/	/	/	/	/	/
478		/	/	/	/	/	/
479		/	/	/	/	/	/
480	H <sub>2</sub> NCH=N-	/	/	/	/	/	/
481		/	/	/	/	/	/
482		/	-CH <sub>2</sub> -	/	/	/	
483		/	/	/	/	/	/
484		/	/	/	/	/	/
485		/	/	/	/	/	/
486		/	/	/	/	/	/
487		/	/	/	/	/	/
488		/	/	/	/	/	/
489		/	/	/	/	/	/
490		/	/	/	/	/	/




第25表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
491		4	-CH <sub>2</sub> -	H	H	H	
492		/	/	/	/	/	/
493		/	/	/	/	/	/
494		/	/	/	/	/	/
495		/	/	/	/	/	/
496		/	/	/	/	/	/
497		/	/	/	/	/	/
498		/	/	/	/	/	/
499		/	/	/	/	/	/
500		/	/	/	/	/	/
501		/	/	/	/	/	/
502		/	/	/	/	/	/
503		/	/	/	/	/	/
504		/	/	/	/	/	/
505		/	/	/	/	/	/
506		/	/	/	/	/	/

第26表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
507		4	—CH <sub>2</sub> —	H	H	H	
508		/	/	/	/	/	/
509	H <sub>2</sub> NCH=N-	/	/	/	/	/	/
510		/	/	/	/	/	/
511		/	—CH(Me)—	/	/	/	/
512		/	/	/	/	/	/
513		/	/	/	/	/	/
514		/	/	/	/	/	/
515		/	/	/	/	/	/
516		/	/	/	/	/	/
517		/	/	/	/	/	/
518		/	/	/	/	/	/
519		/	/	/	/	/	/
520		/	/	/	/	/	/
521		/	/	/	/	/	/
522		/	/	/	/	/	/





第27表


番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
523	MeN   NH-	4	-CH(Me)-	H	H	H	
524	NCN   NH-	//	//	//	//	//	//
525	O <sub>2</sub> NN   NH-	//	//	//	//	//	//
526	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
527	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
528	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
529	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
530	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
531	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
532	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
533	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
534	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
535	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
536	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
537	H   N   N   NH-	//	//	//	//	//	//
538	HN=CH-NH-	//	//	//	//	//	//

第28表

番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
539		4	-CH(Me)-	H	H	H	
540	H <sub>2</sub> N-	//	-CH <sub>2</sub> -	//	//	Me	
541	//	//	//	//	//	//	
542	//	//	//	//	//	//	
543		//	//	//	//	H	
544		//	//	//	//	//	//
545		//	//	//	//	//	//
546		//	//	//	//	//	//
547		//	//	//	//	//	//
548		//	//	//	//	//	//
549		//	//	//	//	//	//
550		//	//	//	//	//	//
551	H <sub>2</sub> N-	//	//	2-Bn	//	//	//
552	//	//	//	3-Bn	//	//	//
553	//	//	//	2-SBn	//	//	//
554	//	//	//	3-SBn	//	//	//
555	//	//	-CH(Me)-	3-N <sub>3</sub>	//	//	//

第29表

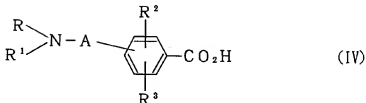
番号	RR <sup>1</sup> N-	置換位置	A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
556	H <sub>2</sub> N-	4	-CH(Me)-	3-N3	H	H	
557	//	//	//	3-N3	//	//	
558	//	//	//	2-N3	//	//	//
559	//	//	-CH <sub>2</sub> -	3-Me	5-Me	//	//
560		//	//	3-NO <sub>2</sub>	H	//	//
561	//	//	-CH(Me)-	3-NO <sub>2</sub>	//	//	//
562	//	//	-CH <sub>2</sub> -	2-NO <sub>2</sub>	//	//	//
563	//	//	-CH(Me)-	2-NO <sub>2</sub>	//	//	//
564	//	//	//	3-N3	//	//	//
565	//	//	//	2-N3	//	//	//
566	//	//	-CH <sub>2</sub> -	3-Me	5-Me	//	//
567	//	//	-	H	H	//	//
568	H <sub>2</sub> N-	//	-CH(CH <sub>2</sub> OH)-	//	//	//	//
569	//	//	-CH(CO <sub>2</sub> H)-	//	//	//	//
570	//	//	-CH(CO <sub>2</sub> Me)-	//	//	//	//
571	//	//	-CH(Me)-	//	//	//	

番号	RR <sup>1</sup> N-	A 置換位置		R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
572	H <sub>2</sub> N-	4	—CH <sub>2</sub> —	3-NO <sub>2</sub>	H	H	
573	〃	〃	〃	2-CN	〃	〃	〃
574	MeNH-	〃	—CH(Me)—	H	〃	〃	〃
575	EtNH-	〃	〃	〃	〃	〃	〃
576	nPrNH-	〃	〃	〃	〃	〃	〃
577	nBuNH-	〃	〃	〃	〃	〃	〃
578	(Me) <sub>2</sub> N-	〃	〃	〃	〃	〃	〃
579	(Et) <sub>2</sub> N-	〃	〃	〃	〃	〃	〃

本発明の化合物（I）は、以下に示す方法によって合成することができる。

#### 方法 1

##### 一般式



（式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびAは前記と同義である。）

により表されるカルボン酸化合物またはそれらの反応性誘導体と、一般式



（式中、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は前記と同義である。）

により表されるアミノ化合物とを反応させる方法。

カルボン酸化合物の反応性誘導体とは、酸塩化物のような酸ハライド、酸無水物、クロロギ酸エチルなどから形成される混合酸無水物、メチルエステル、エチルエステルなどのエステル、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミドから生成される反応性誘導体などがあげられる。

反応は、反応に不活性な溶媒の存在下で実施されるが、通常、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、四塩化炭素、クロロホルム、メチレンクロライド、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノンなどの水酸基を含まない有機溶媒が用いられる。反応は任意の温度、たとえば-10～200℃、好ましくは0～80℃で行われるが、原料として反応性のあまり大きくない反応性誘導体（たとえばエステル）の場合は高い反応温度が用いられ、反応性の大きな反応性誘導体（たとえば混合酸無水物）の場合には低い反応温度が用いられる。さらに、必要に応じてピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が脱酸剤として用いられる。また、必要な場合に一般式（IV）

のアミノ基を例えばベンジルオキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどのアミノ保護基で保護して反応することができる。当該保護基は反応後常法により脱離するとよい。

本発明の合成原料である一般式(IV)のカルボン酸化合物は、市販されている原料から既知の方法、或いはWO 93/05021号記載の方法で容易に合成することができる。

また、もう一方の合成原料である一般式(V)のアミン化合物は、WO 93/05021号に記載の方法により合成することができる。

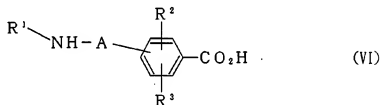
また、特に一般式(IV)中、Rが



(式中、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は前記と同義である。)

である化合物は、次の合成法で容易に合成することができる。

すなわち、一般式



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および A は前記と同義である。)

により表される化合物と、一般式



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> は前記と同義であり、R<sup>6</sup> がアミノ基の場合は第3級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、ベンゾイルなどで保護されていてもよく、Wは酸素、硫黄或いはピラゾールなどの複素環を示し、Vは水



素、メチル、エチル、プロピルなどの低級アルキル、ベンジル、p-ニトロベンジルなどを示す。)

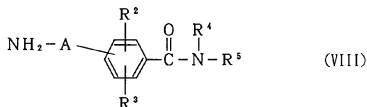
により表される化合物またはその酸付加塩とを縮合することにより合成される。

一般式(VII)で示す化合物としてはS-メチルイソチオ尿素、O-メチルイソ尿素、S-エチルイソチオ尿素、O-エチルイソ尿素、N, N'-S-トリメチルイソチオ尿素、N, N'-O-トリメチルイソ尿素、N, S-ジメチルイソチオ尿素、N, O-ジメチルイソ尿素、N-エチル-S-メチルイソチオ尿素、N-エチル-O-メチルイソ尿素、2-メチルチオ-2-ベンゾイミダゾール、2-メチルチオ-2-ベンゾチアゾール、2-メチルチオ-2-ベンゾオキサゾール、2-メチルチオ-2-イミダゾリン、2-メトキシ-2-イミダゾリン、2-メチルチオ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン、2-メチルチオチアゾリン、N, N'-ジベンジルオキシカルボニル-S-メチルイソチオ尿素、N, N'-ジアセチル-S-メチルイソチオ尿素、エチルホルムイミデート、メチルホルムイミデート、メチルアセトイミデート、エチルアセトイミデート、エチル(N-メチル)ホルムイミデート、メチルN-メチルホルムイミデート、ピラゾール-1-カルボキサミジン、3, 5-ジメチルピラゾール-1-カルボキサミジンなどがあげられ、その酸付加塩としてはヨウ化水素酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

反応は一般に水、メタノール、エタノールなどのアルコール類単独、あるいはこれらと水の混合物、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの極性溶媒、あるいはこれらと水の混合物が好ましい溶剤として用いられる。また、一般式(VII)の化合物の使用量は1~10倍モルが好ましく、さらに反応は任意の温度、例えば0~100℃で行うことが好ましい。また、必要に応じて脱酸剤として炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基を用いることが好ましい。

## 方法2

化合物 (I) のうち、R および R<sup>1</sup> の一方が水素であり、他方が水素または式 (II) 以外の化合物は、方法 1 により得られる R および R<sup>1</sup> が水素である一般式



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および A は前記と同義である。)

により表されるアミン化合物と、ハライド化合物、アルデヒド化合物またはケトン化合物とを反応させることにより製造することができる。

この反応で用いられるハライド化合物とは、式



(式中、R<sup>12</sup>は炭素数 1～6 個のアルキル、または環上に置換基を有してもよい炭素数 3～7 個のシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、アラルキルを、Ha1 とはハロゲンであり、好ましくは、塩素、臭素を示す。)

により表される化合物であり、アルデヒド化合物とは、式



(式中、R<sup>13</sup>は水素、炭素数 1～5 個のアルキル、または環上に置換基を有してもよいフェニル、アラルキルを示す。)

により表される化合物であり、ケトン化合物とは、式



(式中、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>は同一または異なって炭素数 1～5 個のアルキル、または環

上に置換基を有していてもよいフェニル、アラルキルを示すか、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ は互いにカルボニル基と結合して置換基を有していてもよい炭素数3～7個のシクロアラルキルを示す。)により表される化合物である。

化合物(VIII)とハライド化合物を反応させる場合、方法1と同様の条件で行うことができるが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下に脱酸縮合反応を行うことが好ましい。

また化合物(VIII)とアルデヒドまたはケトンとを反応させる場合に、通常、水と混和しにくい溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタンなどとともに、加熱還流下、脱水縮合反応を行う。この際、少量のパラトルエンスルホン酸などの酸を加えることも有利である。

また、上記縮合反応により得られるアルキリデン、フェニルアルキリデンの化合物を還元反応に付すことによりアルキル、アラルキルの化合物に誘導することができる。

還元反応は、通常、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール中、 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。また、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、少量の塩酸、臭化水素酸、酢酸などの酸の存在下に水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤、さらに、目的化合物の他の基に影響がない場合、ラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金などを用いた接触還元法を使用し、還元的アミノ化反応を行うことによっても製造することができる。

### 方法3

化合物(I)のうち、 $R$ 、 $R^1$ が結合している窒素原子と共に環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環(例えばピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等)を形成する基である化合物は、一般式



または

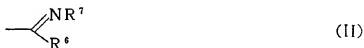


〔式 (XII)、(XIII) 中、 $R^{16-23}$  は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数 1～6 個のアルキル、炭素数 1～6 個のアルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、置換基を有していてもよいヒドラジノを示し、Y は炭素原子、酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子であり、Z はハロゲン（塩素、臭素など）、スルホニルオキシ（メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）などのアルコール反応性誘導体を示す。但し、形成された複素環の置換基は 1～3 個である。〕により表される化合物と、化合物(VIII)とを反応させることによって製造することができる。

反応は、方法 2 と同様の条件で行うことができる。

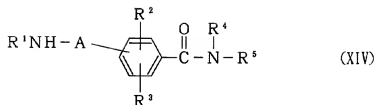
#### 方法 4

本発明において一般式(I) の R が



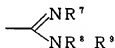
（式中、 $R^6$  および  $R^7$  は前記と同義である。）

の化合物は、一般式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  およびAは前記と同義である。)により表されるアミン化合物(WO 93/05021号記載の方法により合成される)と、一般式(VII)の化合物とを縮合反応に付すことによっても合成することができる。反応は方法1の化合物(IV)と(VII)の反応と同様の条件で行うことができる。

また、一般式(I)のRが



(式中、 $R^7$ 、 $R^8$  および $R^9$  は前記と同義である。)により表される化合物については以下の方法5または方法6により合成することができる。

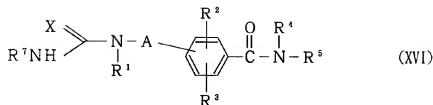
#### 方法5

一般式(XIV)の化合物と一般式



(式中、 $R^7$  は前記と同義であり、XはS、Oである。)

により表されるイソ(チオ)シアナート化合物とを反応すると、一般式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、AおよびXは前記と同義である。)が得られる。

ここで示される一般式 (XV) のイソシアナートあるいはイソチオシアナート化合物としてはメチルイソシアナート、メチルイソチオシアナート、エチルイソシアナート、エチルイソチオシアナート、フェニルイソシアナート、フェニルイソチオシアナートなどがあげられるが、 $R^1$  が水素である場合は特に、ナトリウムイソシアナート、ナトリウムイソチオシアナート、チオシアン酸アンモニウムなどが使用される。

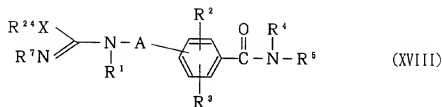
化合物 (XIV) と (XV) の反応はメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒あるいはテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、メチレンクロライドなどの溶媒が用いられる。反応温度は  $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 、特に室温から  $100^\circ\text{C}$  までが好ましい。化合物によってはピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基を加えると反応が促進される。また、 $R^1$  が水素の場合には塩酸または硫酸などの酸性水溶液中で反応させる。

次いで式 (XVI) により表される (チオ) ウレイド化合物と一般式



(式中、 $R^{24}$  はアルキルまたはアラルキルを示し、 $X^1$  はハロゲン (塩素、臭素、ヨウ素など) またはスルホニルオキシ (メタンスルホニルオキシ、p-トールエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど) を示す。)

により表される適当なアルキル化剤とを反応させ、一般式



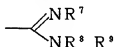
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{24}$ 、AおよびXは前記と同義である。)

により表されるアルキルチオール化合物に導いた。

一般式 (XVII) の適当なアルキル化剤としてはヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ベンジルブロマイド、p-ニトロベンジルブロマイド、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸などがあげられる。

一般式 (XVI) の化合物と一般式 (XVII) の化合物の反応はアセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノンなどの溶媒が用いられる。反応温度は0～150℃、特に室温から100℃が好ましい。また、場合によっては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドなどの塩基を用いることができる。

次いで一般式 (XVIII) を  $\text{HNR}^8 \text{R}^9$  ( $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は前記と同義である。) により表されるアミン誘導体と反応させることにより一般式 (I) のRが



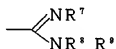
(式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は前記と同義である。) により表される化合物を合成することができる。

ここで示す  $\text{HNR}^8 \text{R}^9$  により表されるアミン誘導体としては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、アニリン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、N-メチル-N-ベンジルアミンなどがあげられる。

化合物 (XVIII) と  $\text{HNR}^8 \text{R}^9$  の反応は、無溶媒またはメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、あるいはテトラヒドロフラン、アセトニトリル、

ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒が用いられる。化合物 (XVIII) に対し、化合物  $\text{HNR}^8 \text{R}^9$  のアミン誘導体は 0.5 ~ 1.5 当量用いるのが好ましいが、反応に支障がない場合には 1.5 ~ 10 当量用いてもよい。反応温度は  $-20 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $0 \sim 100^\circ\text{C}$  である。また、この反応は塩基や金属塩を 0.01 ~ 10 当量、好ましくは 0.1 ~ 3 当量加えることにより促進させることができる。このような塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基やピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基が用いられ、有機塩基はそれ自体溶媒として用いることもできる。また、金属塩としては塩化銅、臭化銅、酢酸銅、硫酸銅、酢酸水銀などが用いられる。

また、化合物 (XVI) と化合物 (XIX) とを前記化合物 (XV) と (XVI) の反応に従って、直接反応させることにより目的の一般式 (I) の R が



(式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は前記と同義である。) により表される化合物を得ることができる。

#### 方法 6

一般式 (XIV) の化合物を、一般式

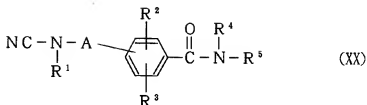


(XIX)

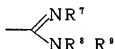
(式中、 $\text{X}^2$  は塩素、臭素などのハロゲンを示す。)

により表されるシアン化合物と反応し、得られる一般式





(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  およびAは前記と同義である)  
 により表されるシアナミド化合物を、 $\text{HNR}^4 \text{R}^5$  のアミン誘導体と反応させる  
 ことにより一般式 (I) のRが



(式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  および $\text{R}^9$  は前記と同義である。) により表される化合物を  
 合成することができる。

化合物 (XIV) と (XIX) の反応には、テトラヒドロフラン、エーテル、アセトン、  
 メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルイ  
 ミダゾリジノン、クロロホルム、ジクロロメタンなどの溶媒が用いられる。反応  
 温度は $-20 \sim 150^\circ\text{C}$ 、特に $0 \sim 80^\circ\text{C}$ が好ましい。また本反応は、酢酸カリ  
 ウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基やピリジ  
 ン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基が使用され  
 る。

化合物 (XX) と $\text{HNR}^4 \text{R}^5$  との反応は、無機溶媒あるいはメタノール、エタ  
 ノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、  
 ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中で行われる。 $\text{HNR}^4 \text{R}^5$  のアミン誘導  
 体は、シアナミド化合物 (XX) に対し、0.8~1.5当量用いるのが好ましい  
 が、反応に支障がない場合には、1.5~10当量用いてもよい。本反応は、塩  
 基を0.01~10当量、好ましくは0.1~3当量加えることにより促進され  
 る。このような塩基としてピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピ  
 リジンなどの有機塩基や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水

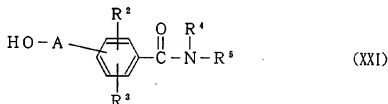
酸化カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を使用することが有利である。

#### 方法 7

化合物 (I) のうち、 $R$ 、 $R^1$  は同一または異なってアルキル、フェニル、アラルキルまたは



(式中、 $R^{6e}$ と $R^{7e}$ は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)を示すか、 $R$ 、 $R^1$  が結合している窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子もしくは置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基である化合物は、化合物(VIII)のうち $R^5$ の複素環の置換基が、アミノ、ヒドラジノでない場合の化合物に、塩酸、硫酸、辛酸および酢酸の存在下で、亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸カリウムを反応させて、一般式



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  およびAは前記と同義である。)

により表されるヒドロキシ体とし、このヒドロキシ体を塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのハロゲン化剤を作用させるか、脱酸剤の存在下にメタンスルホンクロライド、p-トルエンスルホンクロライドなどと反応させて対応するアルコールの反応性誘導体とし、次に、この化合物に、一般式



(式中、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ は同一または異なってアルキル、フェニル、アラルキルまたはイミダゾール、トリアゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、オキサゾール、ベンズオキサゾール等の窒素原子、硫黄原子、酸素原子を含む複素環を示すか、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ が結合してピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ベンズオキサゾール等の窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。)で示されるアミン化合物を反応させることによって製造することができる。

反応は適当な塩基、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩(水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど)などの無機塩基、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下に行う。

特に本発明の化合物(I)中、ベンゼン環上に置換基を有する化合物はそれに相当するカルボン酸あるいはその誘導体を硝酸/硫酸にてニトロ化後、種々の還元反応(たとえば、 $H_2$ /Raney Ni, Zn/AcOH 等)にてアミンに変換する。続いて塩酸、硫酸等の酸存在下、硝酸ナトリウムで処理しジアゾニウム塩にした後、Sandmeyer 反応(塩化銅、臭化銅、シアン化銅等)により、それぞれの官能基に変換することができる。また、ヨウ素体はヨウ化カリウムで処理することにより得られる。また、フッ素体はジアゾニウム塩を $HPF_6$ にてホウ酸の塩とした後、加熱することにより、あるいはフッ化水素ピリジンにて処理することにより合成することができる。カルボキシル体はSandmeyer 反応で得られたニトリル体を加水分解することにより、あるいは直接ベンゼン環をリチウム化後、炭酸ガス処理することにより得ることもできる。エステル、アミド体は常法に従ってカルボン酸から容易に変換することができる。ヒドロキシ体はジアゾニウム塩を酸性水溶液中、加熱することにより合成できる。さらにアルキルオキシ、アラルキルオキシ体はヒドロキシ基を塩基存在下、相当するアルキルハライド、アラルキルハライドと処理することにより容易に合成することができる。また、アルキル、アラルキル体は相当するアルキル、アラルキルハライドと $AlCl_3$ を用いたFriedel-Crafts反

応、芳香族ハライドとマグネシウムから調製したGrignard試薬との反応により、あるいはパラジウム触媒を用いて芳香族ハライドと相当するアルキル、アラルキルホウ素化合物とのcoupling反応により合成することができる。

また、本発明の化合物(Ⅰ)に包含される異性体は異性体混合物から常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

このようにして得られた本発明の化合物(Ⅰ)は、ベンゼン環及び含窒素複素環(窒素原子とともに環中に酸素原子、硫黄原子、置換基を有していてもよい複素環)の環中または環のアミノ基が通常のアミノ保護基によって保護されていてもよく、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、パレリルなどの炭素数1～5個のアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどの炭素数2～5個のアルコキシカルボニル；シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルなどの炭素数4～8個のシクロアルキルカルボニル；ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイル(ここでアロイルとはハロゲン、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～6個のアルコキシ、アラルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノなどの置換基を有していてもよいものである)；ベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル、フェニルプロポキシカルボニル、フェニルブトキシカルボニルなどのフェニルアルコキシカルボニル(ここでフェニルエトキシカルボニルとはフェニル環上にハロゲン、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～6個のアルコキシ、アラルキル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノなどの置換基を有していてもよいものである)；スチリル、シンナミル、フェニルブテニル、フェニルペンテニル、フェニルヘキセニルなどのフェニルアルケニル；またはベンジリデン、フェニルエチリデンなどのフェニルアルキリデン；ピロリジリデン、ピペリジリデン、フタルイミドを形成する基；メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイルなどのアルキルカルバモイル；メチルカルバモイ

ルメチル、エチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチルなどのアルキルカルバモイルアルキル；メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、ブトキシメチル、第3級ブトキシメチルなどのアルコキシメチル；ベンジルオキシメチル、p-メトキシベンジルオキシメチル、o-ニトロベンジルオキシメチルなどのアラルキルオキシアルキル；アリル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランなどの環状エーテルなどの保護基によって保護されていてもよい。

上記のアミノ保護基は通常の酸（塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、臭酸／酢酸、塩酸／ジオキサン、フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸など）やルイス酸（三フッ化ホウ素エーテル錯体、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシランなど）、またはアルカリ（アンモニア、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ヒドラジンなど）で処理することにより除去することができる。

また、5%パラジウム炭素、10%パラジウム炭素、10%水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケルなどを触媒として使用する接触還元法、液体アンモニア中、金属ナトリウム、金属リチウムを用いる還元法、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボラン、亜鉛、ナトリウムアマルガムなどを還元剤として用いる還元法により脱保護することもでき、さらに、過酸化水素、過マンガン酸カリウム、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン（DDQ）、N-ブロモコハク酸イミドなどの酸化剤を用いる方法なども用いることができる。

かくして得られた化合物（I）は、再結晶、クロマトグラフィーなど、それ自体公知の方法により、反応混合物から分離、精製することができる。

さらに、化合物（I）は常法に従い、薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。酸付加塩を形成するのに用いる酸とは、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など）、有機酸（酢酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、フマ

ル酸など)から適宜選択することができる。また、これらの塩は、常法に従って、たとえば水酸化ナトリウムまたは、水酸化カリウムなどのアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に転化される。さらに、第4級アンモニウム塩にすることもできる。また、化合物(1)において、カルボキシ基を有する化合物は、金属塩(ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウムなど)、アミノ酸(リジン、オルニチンなど)との塩とすることもできる。

次に、薬理実験により本発明の化合物の作用を具体的に説明する。

#### 薬理実験例1：降圧作用

1群3～5匹の体重350～450gの自然発症性高血圧ラット(SHR)に、0.5%のヒドロキシプロピルメチルセルローズに溶かした試験化合物30mg/kgを経口投与し、投与1時間後の収縮期血圧をtail cuff法により測定し、降圧作用を検討した。その結果を第31表に示す。

第31表

化合物	投与量 (mg/kg)	降圧作用 (mmHg) (SHR P.O.)
実施例1	30	-116
" 9	30	-131

#### 薬理実験例2：血管弛緩作用

雄性ウサギ(体重1.9～3.0kg)をペントバルビタールナトリウム麻酔後、脱血死させ、胸部大動脈を摘出した。幅約2mmのリング状標本を作成し、37℃のクレブス-ヘンゼライト液(NaCl 117mM; KCl 4.7mM; CaCl<sub>2</sub> 2.5mM; MgSO<sub>4</sub> 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM; KH<sub>2</sub>

PO<sub>4</sub> 1.2 mM; glucose 11.0 mM)を満した容量40 mlのマグナス管内に2 gの負荷で懸垂した。マグナス管内は常時、混合ガス(95%酸素+5%炭酸ガス)を通気した。標本の張力は等尺性トランスジューサー(TB-611T, 日本光電)で測定した。標本をフェニレフリン(10<sup>-6</sup>M)で収縮させ、収縮が一定した後、化合物を累積的に添加し、弛緩反応を観察した。化合物の弛緩反応はフェニレフリン収縮を100%とし、その50%の弛緩させる濃度をIC<sub>50</sub>(μM)として算出した。その結果を第32表に示す。

第32表

化合物	血管弛緩作用(μM)
実施例9	0.05
" 150	0.03

薬理実験例3: モルモット摘出気管標本のアセチルコリンによる収縮に対する効果

雄性ハートレー系モルモット(体重260~390g)にベントバルビタールナトリウム100mg/kgを腹腔内投与して麻酔後、脱血死させ、気管を摘出した。気管の腹側軟骨を切り開き、幅3mmで靱帯の部分で切断し、標本を作成した。標本は37℃のクレブス-ヘンゼライト液(NaCl 117mM; KCl 4.7mM; CaCl<sub>2</sub> 2.5mM; MgSO<sub>4</sub> 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub> 24.8mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM; glucose 11.0mM)を満した容量40mlのマグナス管内に1gの負荷で懸垂した。マグナス管内は常時、混合ガス(95%酸素+5%炭酸ガス)を通気した。標本の張力を等尺性トランスジューサー(TB-611T, 日本光電)を用いてレコーダー(Ti-102, 東海医理科)に記録した。標本をアセチルコリン(10<sup>-6</sup>M)で収縮させ、

収縮が一定した後、化合物を累積的に添加し、弛緩反応を観察した。化合物の弛緩反応はババペリン ( $10^{-4}$ M) の最大反応を 100% とし、その 50% の弛緩反応を示す濃度を  $IC_{50}$  ( $\mu$ M) として算出した。その結果を第33表に示す。

第33表

化合物	気管支拡張作用 ( $IC_{50}$ ; $\mu$ M)
実施例 9	0.05

#### 薬理実験例 4 : 冠血流量に対する作用

ペントバルビタールナトリウム体重を静脈内投与 (30 mg/kg) することによって、1 群 2~3 匹の雑種成犬を麻酔し、矢後らの方法 [日本薬理学雑誌、第57巻、380 頁 (1961)] に準じて、左冠動脈を灌流し、その血液量を測定する。試験化合物 10~300  $\mu$ g を冠動脈内に投与する。試験化合物の冠血流量に対する効果はニフェジピン [ジメチル 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル) 1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシラート] 3  $\mu$ g を冠動脈内投与したときの効果の半分まで冠血流を増加させるのに必要な投与量を  $ED_{50}$  ( $\mu$ g) として表す。また、効果の持続時間として半減期 ( $T_{1/2}$ , 分) も求める。

#### 薬理実験例 5 : 脳、冠および腎動脈血流増加作用

雑種成犬をペントバルビタールナトリウム (30 mg/kg i.v.) で麻酔し、人口呼吸器 (ハーバード社製) で人口呼吸 (20 ml/kg, 18回/min) する。左椎骨動脈、左冠動脈回旋枝および右腎動脈を露出し、血流ブループを装着し、電磁血流計 (日本光電社製) にて血流量を測定する。被験化合物は大腿静脈に留置したカニューレを介して、静脈内に投与する。被験化合物の作用は被験化合物投与前の血流量からの増加率で表す。



#### 薬理実験例 6 : 末梢動脈血流量増加作用

雄性ラットをベントバルビタールナトリウム (50 mg/kg i. p.) で麻酔し、背位に固定する。右足底にブルーブを装着し、レーザー血流計 (アドバンス社製) にて血流量を測定する。被験化合物を大腿静脈に留置したカニューレを介して静脈内に投与し、血流量に対する作用を被験化合物投与前の血流量からの増加率として算出する。

本発明化合物 (I)、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩は強い平滑筋弛緩作用を有し、カルシウム拮抗剤と同様に冠および脳血流増加作用を有する。さらには、従来のカルシウム拮抗剤では見られない腎および末梢循環改善作用も有する。また、その血流量増加作用の持続も長い。さらに、細胞内カルシウムの増加を伴う平滑筋収縮反応ばかりでなく、平滑筋のカルシウム感受性機構の亢進による収縮反応をも抑制する。

したがって、本発明化合物は強力で持続性のある高血圧症治療薬、狭心症治療薬、腎および末梢循環障害治療薬、脳血管攣縮抑制薬などの冠・脳・腎および末梢動脈等の循環器系用疾患予防・治療剤として有用である。

さらに、本発明の化合物は、ヒスタミン吸入によるモルモット実験的喘息抑制作用、モルモット摘出気管標本でのアセチルコリンによる収縮抑制作用を示し、喘息治療剤としても有用である。

また、本発明化合物 (I)、その異性体およびその製薬上許容されうる酸付加塩は安全性が高く、また薬理実験例 1 の結果から明らかなように経口吸収性がよいことも大きな特徴である。

本発明化合物 (I) を医薬として用いる場合には、その有効量と薬理学上許容される適宜の賦形剤、担体、希釈剤などの医薬製剤用添加物と混合して、錠剤、顆粒、粉末、カプセル剤、注射剤、吸入剤、軟膏および坐剤などの形態で、経口または非経口的に投与することができる。

投与量は、患者の年齢、体重、症状などにより変化しうるが、通常成人一日当り、経口投与として1～500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与することができる。

「発明を実施するための最良の形態」

以下に実施例を挙げて本発明をより一層具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1 (R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・2塩酸塩・1水和物(化合物2、R体)

(a) (R)-(+)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)安息香酸2gのジクロロメタン20ml溶液に、塩化チオニル1.43ml、ジメチルホルムアミド2滴を加え、1時間加熱還流した。反応後、減圧下溶媒を留去して(R)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)安息香酸クロライドの結晶を得た。次に、この結晶をアセトニトリル10mlに溶解し、氷冷下、4-アミノピリジン525mgとジイソプロピルエチルアミン1.17mlのアセトニトリル20ml溶液に滴下後、室温にて5時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた結晶をメタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ベンズアミド1.87gを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.45 (3H, d, J=6.8Hz), 4.84 (1H, m), 5.03 (1H, d, J=12Hz), 5.09 (1H, d, J=12Hz), 5.18 (1H, brs), 7.33 (7H, m), 7.60 (2H, d, J=5.9Hz), 7.77 (2H, d, J=7.8Hz), 8.50 (2H, d, J=5.9Hz)

(b) (R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ベンズアミド1.87g、10%水酸化パラジウム炭素300mgをメタノール20mlに加えた後、水素ガス気流下、接触還元を行った。反応

後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られた結晶に塩酸-メタノール溶液を加えた。溶媒を減圧下留去後、得られた結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶することにより、融点 $287-288^{\circ}\text{C}$ の(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・2塩酸塩・1水和物 $1.0\text{g}$ を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.2^{\circ}$  (メタノール,  $c=1$ )

PMR (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$ : 1.53 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
4.5 (1H, brs), 7.70 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),  
8.07 (4H, m), 8.59 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  
8.69 (2H, brs), 11.18 (1H, brs)

実施例2 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)ベンズアミド・2塩酸塩 (化合物13)

(a) 4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)安息香酸 $780\text{mg}$ のジクロロメタン $10\text{ml}$ 溶液に、塩化チオニル $0.21\text{ml}$ 、ジメチルホルムアミド2滴を加え、1時間加熱還流した。反応後、減圧下溶媒を留去して4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)安息香酸クロライドの結晶を得た。次に、この結晶をアセトニトリル $10\text{ml}$ に溶解し、氷冷下、4-アミノピリジン $195\text{mg}$ とジイソプロピルエチルアミン $0.5\text{ml}$ のアセトニトリル $10\text{ml}$ 溶液に滴下後、室温にて5時間攪拌した。反応後、水を加え酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、N-(4-ピリジル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ベンズアミド $750\text{mg}$ を得た。

PMR (CDCl $_3$ /TMS)  $\delta$ : 1.64 (6H, s),  
5.00 (2H, s), 5.28 (1H, s), 7.32 (5H, s),  
7.47 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ),  
7.76 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.51 (2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ )

(b) N-(4-ピリジル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ベンズアミド $620\text{mg}$ 、10%水酸化バラジウム炭素 $30$

0 mg をメタノール 20 ml に加えた後、水素ガス気流下、接触還元を行った。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られた結晶に塩酸-メタノール溶液を加えた。溶媒を減圧下留去後、得られた結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶することにより、融点 299-300°C の N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)ベンズアミド・2 塩酸塩 390 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.67 (6H, s),  
7.77 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.15 (2H, d, J=8.3 Hz),  
8.40 (2H, d, J=6.4 Hz), 8.75 (2H, d, J=6.4 Hz),  
8.87 (2H, s), 11.80 (1H, s)

実施例 3 N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-ベンジルオキシベンズアミド・1 塩酸塩・1 水和物 (化合物 52)

(a) 2-ベンジルオキシ-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル安息香酸 7.1 g のジクロロメタン 50 ml 溶液に、塩化チオニル 1.55 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴を加え、1.5 時間加熱還流した。反応後、減圧下溶媒を留去して 2-ベンジルオキシ-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル安息香酸クロライドの結晶を得た。次に、この結晶をアセトニトリル 50 ml に溶解し、氷冷下、4-アミノピリジン 1.42 g とジイソプロピルエチルアミン 5.27 ml のアセトニトリル 50 ml 溶液に滴下し、室温にて 4 時間搅拌した。反応後、水を加え、クロロホルムにて抽出、水洗、乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、N-(4-ピリジル)-2-ベンジルオキシ-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルベンズアミドの結晶を得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 4.45 (2H, d, J=5.8 Hz),  
5.14 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.04 (4H, m),  
7.42 (5H, m), 7.50 (5H, s),  
8.24 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.33 (1H, d, J=6.4 Hz),  
10.06 (1H, s)

(b) N-(4-ピリジル)-2-ベンジルオキシ-4-ベンジルオキシカル

ポニルアミノメチルベンズアミド 500 mg に 2.5% 臭化水素-酢酸溶液 1.5 ml、酢酸 3 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応後、酢酸エチルを加え析出した結晶を減圧下濾取する。この結晶に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加えクロロホルムにて抽出、洗浄、乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に塩酸-メタノール溶液を加え、再び濃縮した。得られた結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶することにより、融点 203-205°C の N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-ベンジルオキシベンズアミド・1 塩酸塩・1 水和物 160 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 4.11 (2H, s),  
5.23 (2H, s), 7.19 (1H, d, J=7.8 Hz),  
7.37 (3H, m), 7.55 (5H, m),  
7.71 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.31 (2H, brs),  
8.43 (2H, d, J=6.4 Hz), 10.52 (1H, s)

実施例 4 N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-エトキシベンズアミド・2 塩酸塩・1/2 水和物 (化合物 50)

(a) 実施例 3 で得られた N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-ベンジルオキシベンズアミド・1 塩酸塩・1 水和物 4.8 g、ジイソプロピルエチルアミン 5.9 ml、クロロホルム 100 ml およびジメチルイミダゾリジノン 50 ml の混合物に、Boc<sub>2</sub>O 2.5 g を加え室温で 5 時間攪拌した。反応後、減圧下クロロホルムを留去し、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた結晶を、メタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、N-(4-ピリジル)-2-ベンジルオキシ-4-第 3 級ブトキシカルボニルアミノメチルベンズアミド 3.38 g を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.40 (9H, s),  
4.18 (2H, m), 5.19 (2H, s),  
6.97 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.18 (1H, s),  
7.35 (3H, m), 7.50 (5H, m), 7.62 (2H, m),  
8.41 (2H, d, J=6.4 Hz), 10.43 (1H, s)

(b) N-(4-ピリジル)-2-ベンジルオキシ-4-第3級ブトキシカルボニルアミノメチルベンズアミド 3.38 gを、10%水酸化パラジウム炭素 1 gを用いて、エタノール 10 ml およびジメチルイミダゾリジノン 70 ml 溶液中で、水素気流下、接触還元した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮することにより、N-(4-ピリジル)-4-第3級ブトキシカルボニルアミノメチル-2-ヒドロキシベンズアミド 1.85 gを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.46 (9H, s),  
4.26 (2H, m), 5.62 (1H, brs), 6.87 (2H, m),  
7.70 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.3 Hz),  
8.45 (2H, d, J=7.8 Hz)

(c) N-(4-ピリジル)-4-第3級ブトキシカルボニルアミノメチル-2-ヒドロキシベンズアミド 100 mg のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、炭酸カリウム 40 mg、臭化エチル 56 mg を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応後、水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥し、減圧下濃縮して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、N-(4-ピリジル)-4-第3級ブトキシカルボニルアミノメチル-2-エトキシベンズアミド 60 mg を得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.45 (9H, s),  
1.64 (3H, t, J=6.8 Hz), 4.28 (2H, q, J=6.8 Hz),  
4.33 (2H, m), 4.96 (1H, brs), 6.94 (1H, s),  
7.01 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (2H, m),  
8.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.51 (2H, m),  
10.24 (1H, s)

(d) N-(4-ピリジル)-4-第3級ブトキシカルボニルアミノメチル-2-エトキシベンズアミド 60 mg に 4N 塩酸-ジオキサン 1 ml を加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応後、溶媒を減圧下留去して得られた結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶することにより、融点 251°C (分解) の N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-エトキシベンズアミド・2 塩酸塩・1/2 水

和物 40 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.36 (3H, t, J=6.8 Hz),  
4.07 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=6.8 Hz),  
7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1H, s),  
7.64 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.21 (2H, d, J=7.8 Hz),  
8.70 (2H, s), 8.74 (2H, d, J=7.8 Hz),  
11.49 (1H, s)

実施例 5 (R)-( )-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-  
3-ニトロベンズアミド・2臭化水素酸塩・1/2水和物(化合物 125)

(a) 濃硝酸 1.2 ml と濃硫酸 1.2 ml の混液に氷冷下、(R)-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸メチルエステル 2 g を少しずつ添加した。室温で 5 時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、減圧下濃縮して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、(R)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-ニトロ安息香酸メチルエステル 1.4 g を得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.55 (3H, d, J=6.8 Hz),  
1.95 (3H, s), 3.93 (3H, s),  
5.42-5.49 (1H, m), 6.00-6.04 (1H, br),  
7.57 (1H, d, J=8.3 Hz),  
8.18 (1H, dd, J=1.4, 8.3 Hz),  
8.48 (1H, d, J=1.4 Hz)

(b) (R)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-ニトロ安息香酸メチルエステル 650 mg を 2N 塩酸に溶解させ、2 時間還流した。反応後、反応液を減圧下留去し、更にトルエンで共沸、乾燥して (R)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロ安息香酸・塩酸塩 620 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.60 (3H, d, J=6.4 Hz),  
4.85-4.88 (1H, br), 8.12 (1H, d, J=8.3 Hz),  
8.32 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz),

8. 43 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8. 66-8. 72 (3H, br)

(c) (R) - 4 - (1-アミノエチル) - 3-ニトロ安息香酸・塩酸塩 1 g と水酸化ナトリウム 535 mg を含む水溶液 10 ml に、室温でベンジルオキシカルボニルクロライド 0. 9 g を滴下し、同温で 3 時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加え酸性とした後にクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、(R) - 4 - (1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3-ニトロ安息香酸 1. 05 g を得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 1. 31 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 4. 93-5. 09 (3H, m), 7. 28-7. 37 (5H, m), 7. 84 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8. 25-8. 29 (2H, m), 8. 44 (1H, d,  $J=1.5$  Hz)

(d) (R) - 4 - (1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3-ニトロ安息香酸 1 g のジクロロメタン 5 ml 溶液に、塩化チオニル 5 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、3 時間還流した。反応後、減圧下、溶媒を留去して (R) - 4 - (1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3-ニトロ安息香酸クロライドの結晶を得た。次に、この結晶をジクロロメタン 14 ml に溶解し、氷冷下、4-アミノピリジン 250 mg とジイソプロピルエチルアミン 375 mg のジクロロメタン 6 ml 溶液に滴下後、室温で 4 時間攪拌した。反応後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、乾燥、減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)で精製して (R) - N - (4-ピリジル) - 4 - (1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3-ニトロベンズアミド 940 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1. 45 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 4. 90 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4. 97 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5. 03-5. 09 (1H, m), 7. 28-7. 36 (5H, m), 7. 75 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 7. 84 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8. 25-8. 29 (2H, m),



8. 44 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8. 50 (2H, d,  $J=6.4$  Hz),  
10. 78 (1H, s)

(e) (R) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - ベンジルオキシカルボニル  
アミノエチル) - 3 - ニトロベンズアミド 400 mg に 25 % 臭化水素 - 酢酸溶  
液 4 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下留去して得ら  
れた結晶を酢酸エチルで洗浄し、メタノールから再結晶して、融点 275 °C (分  
解) の (R) - (-) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) - 3  
- ニトロベンズアミド・2 臭化水素酸塩・1/2 水和物 153 mg を得た。

$[\alpha]_D = -7.9^\circ$  (メタノール,  $c=1$ )

PMR (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$ : 1. 62 (3H, d,  $J=6.8$  Hz),  
4. 91 - 4. 95 (1H, br), 8. 15 (1H, d,  $J=8.3$  Hz),  
8. 34 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 8. 52 (4H, m),  
8. 66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8. 82 (2H, d,  $J=6.8$  Hz),  
11. 78 (1H, s)

実施例 6 (R) - (-) - N - (4 - ピリジル) - 3 - アミノ - 4 - (1 - ア  
ミノエチル) ベンズアミド・3 塩酸塩・3/2 水和物 (化合物 127)

(R) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - ベンジルオキシカルボニルアミノ  
エチル) - 3 - ニトロベンズアミド 540 mg を、10 % 水酸化パラジウム炭素  
250 mg を用いて、メタノール 20 ml 溶液中、水素気流下 40 °C で 4 時間攪  
拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られた残渣を 15 % 塩酸 - メ  
タノールを用いて塩酸塩とした後、メタノールから再結晶して融点 210 °C (分  
解) の (R) - (-) - N - (4 - ピリジル) - 3 - アミノ - 4 - (1 - アミノ  
エチル) ベンズアミド・3 塩酸塩・3/2 水和物 130 mg を得た。

$[\alpha]_D = -6.1^\circ$  (メタノール,  $c=1$ )

PMR (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$ : 1. 46 (3H, d,  $J=6.3$  Hz),  
4. 60 - 4. 64 (1H, br), 7. 41 (1H, s),  
7. 48 - 7. 51 (1H, m), 7. 56 (1H, d,  $J=7.8$  Hz),  
8. 37 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 8. 40 - 8. 70 (2H, br),

8. 75 (2H, d, J=6. 9 Hz), 11. 66 (1H, s)

実施例 7 (R)-(+) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロベンズアミド・2臭化水素酸塩 (化合物 141)

(a) (R)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-ニトロ安息香酸メチルエステル 1 g を、10%水酸化バラジウム炭素 0. 3 g を用いて、メタノール 20 ml 溶液中、水素気流下室温で 3 時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下溶媒を留去して (R)-3-アミノ-4-(1-アセトアミドエチル) 安息香酸メチルエステル 0. 89 g を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 1. 30 (3H, d, J=6. 9 Hz), 1. 82 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 4. 93-5. 01 (1H, m), 5. 31-5. 33 (2H, br), 7. 11 (1H, dd, J=1. 4, 8. 3 Hz), 7. 17 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 27 (1H, d, J=1. 4 Hz), 8. 26 (1H, d, J=8. 3 Hz)

(b) 亜硝酸ナトリウム 193 mg の濃硫酸 2 ml 溶液に、室温で、(R)-3-アミノ-4-(1-アセトアミドエチル) 安息香酸メチルエステル 600 mg の酢酸 6 ml 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液を、塩化銅 (I) 550 mg の濃塩酸 6 ml 溶液に、氷冷下、滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応後、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 30: 1) で精製して (R)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-クロロ安息香酸メチルエステル 460 mg を得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ: 1. 46 (3H, d, J=6. 8 Hz), 1. 99 (3H, s), 3. 89 (3H, s), 5. 33-5. 40 (1H, m), 5. 92-5. 98 (1H, br), 7. 36 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 87 (1H, dd, J=1. 5, 8. 3 Hz), 8. 00 (1H, d, J=1. 5 Hz)

(c) (R)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-クロロ安息香酸メチル

エステル 630 mg を 2N 塩酸 15 ml に加え、3 時間還流した。反応後、溶媒を減圧下留去し、更にトルエンで共沸、乾燥して (R)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロ安息香酸・塩酸塩 700 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.51 (3H, d, J=6.8 Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.95-7.99 (2H, m), 7.80-7.86 (3H, br)

(d) (R)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロ安息香酸・塩酸塩 690 mg と水酸化ナトリウム 410 mg を含む水溶液 10 ml に、室温でベンジルオキシカルボニルクロライド 750 mg を滴下し、3 時間攪拌した。反応後、反応液に濃塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。乾燥、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=30:1) で精製して (R)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-3-クロロ安息香酸 680 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.31 (3H, d, J=6.8 Hz), 4.93-5.06 (3H, m), 7.28-7.37 (5H, m), 7.56 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=7.9 Hz)

(e) (R)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-3-クロロ安息香酸 680 mg のジクロロメタン 7 ml 溶液に、塩化チオニル 5 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去して (R)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-3-クロロ安息香酸クロライドの結晶を得た。次に、この結晶をジクロロメタン 12 ml に溶解し、室温で、4-アミノピリジン 187 mg とジイソプロピルエチルアミン 267 mg のジクロロメタン 5 ml 溶液に滴下し 1 時間攪拌した。反応後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) で精製して (R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-3-クロロベンズアミド 650 mg を得

た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.43 (3H, d, J=6.8 Hz),  
 5.03-5.17 (3H, m), 5.27-5.31 (1H, br),  
 7.24-7.42 (5H, m), 7.59 (2H, d, J=6.4 Hz),  
 7.63 (1H, m), 7.78 (1H, s),  
 8.27-8.31 (1H, br), 8.52 (2H, d, J=6.4 Hz)

(f) (R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニル  
 アミノエチル)-3-クロロベンズアミド 630 mg に、25% 臭化水素-酢酸  
 溶液 7 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去して得ら  
 れた結晶をエーテルで洗浄し、メタノールから再結晶して、融点 > 300 °C の (R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロ  
 ベンズアミド・2 臭化水素酸塩 243 mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +4.0^\circ$  (メタノール, c=1)

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.52 (3H, d, J=6.8 Hz),  
 4.76-4.84 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=8.3 Hz),  
 8.12 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J=2.0 Hz),  
 8.30 (2H, d, J=6.9 Hz), 8.53-8.57 (3H, br),  
 8.79 (2H, d, J=6.9 Hz), 11.58 (1H, s)

実施例 8 N-(4-ピリジル)-3-アミノメチルベンズアミド・2 塩酸塩・  
 1 水和物 (化合物 21)

(a) 3-シアノ安息香酸 10 g のジクロロメタン 100 ml 溶液に塩化チオ  
 ニル 10 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、3 時間還流した。反応後、減  
 圧下、溶媒を留去して、3-シアノ安息香酸クロライドを得た。次に、この油状  
 物質をジクロロメタン 25 ml に溶解し、4-アミノピリジン 5 g とジイソプロ  
 ビルエチルアミン 8.9 g のジクロロメタン 50 ml 溶液に滴下後、室温で 1 時  
 間攪拌した。析出した結晶を濾取し、クロロホルム-メタノール-エーテルから  
 再結晶することにより N-(4-ピリジル)-3-シアノベンズアミド 5.3 g  
 を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 7.81 (1H, t, J=7.8 Hz),  
 8.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.34-8.37 (3H, m),  
 8.55 (1H, s), 8.77 (2H, d, J=7.3 Hz),  
 11.90 (1H, s)

(b) N-(4-ピリジル)-3-シアノベンズアミド 2 g、ラネーニッケル  
 0.5 g、2モル水酸化ナトリウム溶液 8 ml のエタノール 20 ml 溶液をオー  
 トクレープ中、水素初圧 10 気圧下、室温で 5 時間攪拌した。反応後、触媒を濾  
 去し、減圧下 1/3 に濃縮して得られた溶液を水で希釈し、クロロホルム：メタ  
 ノール=10:1 で抽出した。乾燥、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10:1) で精  
 製した。得られた油状物質を、15%塩酸-メタノールで塩酸塩とした後、メタ  
 ノール-エーテルから再結晶して、融点 273-276°C の N-(4-ピリジル)  
 -3-アミノメチルベンズアミド・2 塩酸塩・1 水和物 620 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 4.13-4.16 (2H, m),  
 7.64 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.8 Hz),  
 8.10 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.30 (1H, s),  
 8.42 (2H, d, J=6.8 Hz), 8.43-8.55 (3H, br),  
 8.76 (2H, d, J=6.8 Hz), 11.83 (1H, s)

実施例 9 (R)-(+) -N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-  
 イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・2 塩酸塩・3/2 水和物 (化  
 合物 230)

(a) (R)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)安息香酸  
 1.2 g のジクロロメタン 15 ml 溶液に塩化チオニル 0.9 ml、ジメチルホ  
 ルムアミド 1 滴を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応後、減圧下、溶媒を留去し  
 て (R)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)安息香酸クロラ  
 イドの結晶を得た。次に、この結晶をアセトニトリル 10 ml に溶解し、4-ア  
 ミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 240 mg とジイソプロピルエチル  
 アミン 520 mg のアセトニトリル 10 ml 溶液に滴下後、室温で 8 時間攪拌し

た。析出した結晶を濾取し、乾燥後、メタノール 7 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 60 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応後、減圧下濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥、減圧下溶媒を留去して得られた結晶を酢酸エチルで洗浄して、(R)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ベンズアミド 330 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.33-1.40 (3H, m),  
4.72-4.78 (1H, m), 4.98-5.04 (2H, m),  
6.78-6.82 (1H, m), 7.32-8.16 (13H, m)

(b) (R)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ベンズアミド 200 mg、15%塩酸-メタノール 1 ml およびメタノール 6 ml の混合物に、10%水酸化パラジウム炭素 80 mg を加えて、水素気流下 40 °C で 1 時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られた結晶をメタノール-エーテルから再結晶することにより、融点 286 °C (分解) の (R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・2塩酸塩・3/2水和物 120 mg を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +6.1^\circ$  (メタノール,  $c=1$ )

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.54 (3H, d,  $J=6.8$  Hz),  
4.50-4.54 (1H, m), 7.11 (1H, br),  
7.55 (1H, br), 7.70 (2H, d,  $J=8.3$  Hz),  
8.02-8.06 (3H, m), 8.33 (1H, br),  
8.62 (3H, br), 10.99 (1H, br)

実施例 10 (R)-(+)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・2塩酸塩・1水和物 (化合物 238)

(a) (R)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)安息香酸 1.11 g のジクロロメタン 10 ml 溶液に、塩化チオニル 2 ml、ジメチルホ

ルアミド1滴を加え、室温で2時間攪拌した。反応後、減圧下、溶媒を留去して(R)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)安息香酸クロライドの結晶を得た。次に、この結晶をアセトニトリル10mlに溶解し、4-アミノ-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン・2塩酸塩320mgとジイソプロピルエチルアミン880mgのアセトニトリル10ml-ジメチルイミダゾリジノン3ml混液に滴下後、室温で5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥後、メタノール7mlに溶解し、ナトリウムメトキシド80mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応後、減圧下濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。乾燥、減圧下溶媒を留去して得られた結晶を酢酸エチルで洗浄して、(R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ベンズアミド310mgを得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.37 (3H, d, J=6.8Hz), 4.73-4.79 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=12.2Hz), 5.03 (1H, d, J=12.2Hz), 7.33-7.37 (5H, m), 7.49 (2H, d, J=8.3Hz), 7.71 (1H, d, J=5.4Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.39-8.42 (2H, m), 10.76 (1H, s), 13.53 (1H, s)

(b) (R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)ベンズアミド300mg、15%塩酸-メタノール3mlおよびメタノール14mlの混合物に、10%水酸化バラジウム炭素100mgを加えて、水素気流下40℃で1時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られた結晶をメタノール-エーテルから再結晶することにより、融点259℃(分解)の(R)-(+)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・2塩酸塩・1水和物120mgを得た。

$[\alpha]_D^{25} = +4.4^\circ$  (メタノール, c=1)

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.54 (3H, d, J=6.9Hz),

4. 49-4. 55 (1H, m), 7. 72 (2H, d, J=8. 3 Hz),  
 7. 85 (1H, br), 8. 07 (2H, d, J=8. 3 Hz),  
 8. 55 (1H, br), 8. 71 (3H, br), 11. 27 (1H, br)  
 実施例 11 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-  
 グアニジノメチルベンズアミド・2塩酸塩・1水和物(化合物 482)

(a) 4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル安息香酸 2. 85g のジクロロメタン 12ml 溶液に、塩化チオニル 12ml、ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、室温で 2 時間搅拌した。反応後、減圧下、溶媒を留去して 4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチル安息香酸クロライドの結晶を得た。次に、この結晶をアセトニトリル 5ml に溶解し、4-アミノ-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン・2トリフルオロ酢酸塩 1. 09g とジイソプロピルエチルアミン 1. 7g のアセトニトリル 10ml-ジメチルホルムアミド 5ml 混液に滴下後、室温で 3 時間搅拌した。反応液に水を加え、アセトニトリルを減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出、乾燥、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール 10ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 80mg を加え、室温で 4 時間搅拌した。反応後、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、クロロホルム：メタノール=10：1 で抽出した。乾燥、溶媒を減圧下留去して得られた結晶を酢酸エチルで洗浄して、N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルベンズアミド 540mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 4. 29 (2H, br),  
 5. 06 (2H, s), 7. 30-7. 40 (5H, m),  
 7. 44 (2H, d, J=7. 8 Hz), 7. 69 (1H, d, J=4. 9 Hz),  
 7. 91-7. 97 (3H, m), 8. 39-8. 44 (2H, m),  
 10. 77 (1H, br), 13. 53 (1H, br)

(b) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノメチルベンズアミド 540mg、15%塩酸-メタノール 3ml およびメタノール 10ml の混合物に、10%水酸化パラジウム炭



素 250 mg を加えて、水素気流下 40 °C で 2 時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、減圧下濃縮して得られた結晶をエタノール-酢酸エチルから再結晶することにより、N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルベンズアミド・2 塩酸塩 330 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 4.11-4.16 (2H, m),  
7.70 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.89 (1H, br),  
8.08 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.55-8.80 (5H, m),  
11.37 (1H, m)

(c) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルベンズアミド・2 塩酸塩 330 mg、ジイソプロピルエチルアミン 500 mg のメタノール 5 ml-ジメチルホルムアミド 5 ml 混液に、ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩 284 mg を加え、窒素気流下、室温で 8 時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=3:1)で精製して白色結晶を得た。この結晶を 15% 塩酸-メタノールで塩酸塩とし、メタノール-エーテルから再結晶して、融点 250-254 °C (分解) の N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルベンズアミド・2 塩酸塩・1 水和物 205 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 4.52 (2H, br),  
7.40 (2H, br), 7.50 (2H, d, J=8.3 Hz),  
7.85 (1H, br), 8.03 (2H, d, J=8.3 Hz),  
8.34 (1H, br), 8.55 (2H, br)

実施例 12 N-(4-ピリジル)-4-グアニジノメチルベンズアミド・1 塩酸塩・1 水和物 (化合物 395)

N-(4-ピリジル)-4-アミノメチルベンズアミド・2 塩酸塩 550 mg、ジイソプロピルエチルアミン 950 mg のメタノール 7 ml 溶液に、ピラゾール-1-カルボキサミジン塩酸塩 540 mg を加え、窒素気流下、室温で 6 時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下、半量に濃縮し、酢酸エチルを加え、結晶を析

出させた。結晶を濾取し、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、融点  $244 - 248^{\circ}\text{C}$  の N-(4-ピリジル)-4-グアニジノメチルベンズアミド・1塩酸塩・1水和物  $333\text{mg}$  を得た。

PMR (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$ : 4.49 (2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ),  
7.43 (2H, br), 7.47 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),  
7.96 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.02 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),  
8.21 (1H, br), 8.55 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ),  
10.95 (1H, br)

実施例 13 (R)-(+) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-フルオロベンズアミド・2臭化水素酸塩 (化合物 139)

(a) (R)-3-アミノ-4-(1-アセトアミドエチル)安息香酸メチルエステル  $2\text{g}$  のフッ化水素ピリジン  $20\text{ml}$  溶液に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム  $640\text{mg}$  を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応後、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1) で精製して (R)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-フルオロ安息香酸メチルエステル  $690\text{mg}$  を得た。

PMR (CDCl $_3$ /TMS)  $\delta$ : 1.46 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
1.97 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.22-5.29 (1H, m),  
6.05 (1H, br), 7.32 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ),  
7.66 (1H, dd,  $J=1.5, 11.2\text{Hz}$ ),  
7.75 (1H, dd,  $J=1.5, 8.3\text{Hz}$ )

(b) (R)-4-(1-アセトアミドエチル)-3-フルオロ安息香酸メチルエステル  $690\text{mg}$  を 2N 塩酸  $15\text{ml}$  に加え、3 時間還流した。反応後、反応液を減圧下留去し、更にトルエンで共沸、乾燥して (R)-4-(1-アミノエチル)-3-フルオロ安息香酸・塩酸塩  $620\text{mg}$  を得た。

PMR (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$ : 1.53 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
4.63 (1H, br), 7.70 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ ),

7. 84 (2H, m), 8. 79 (3H, br), 13. 38 (1H, br)

(c) (R) - 4 - (1 - アミノエチル) - 3 - フルオロ安息香酸・塩酸塩 610 mg と水酸化ナトリウム 390 mg を含む水溶液 10 ml に、室温でベンジルオキシカルボニルクロライド 710 mg を滴下し、4 時間撹拌した。反応後、反応液に濃塩酸を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。乾燥、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) で精製して (R) - 4 - (1 - ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3 - フルオロ安息香酸 520 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS)  $\delta$  : 1. 33 (3H, d, J = 7. 3 Hz), 4. 93 - 5. 03 (3H, m), 7. 30 - 7. 35 (5H, m), 7. 47 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 58 (1H, d, J = 10. 8 Hz), 7. 74 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 02 (1H, d, J = 7. 8 Hz)

(d) (R) - 4 - (1 - ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3 - フルオロ安息香酸 520 mg のジクロロメタン 7 ml 溶液に、塩化チオニル 7 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応後、溶媒を減圧下留去して (R) - 4 - (1 - ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3 - フルオロ安息香酸クロライドの結晶を得た。次に、この結晶をジクロロメタン 12 ml に溶解し、室温で、4 - アミノピリジン 140 mg とジイソプロピルエチルアミン 210 mg のジクロロメタン 5 ml 溶液に滴下し、1 時間撹拌した。反応後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、水洗、乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製して (R) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) - 3 - フルオロベンズアミド 560 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub> / TMS)  $\delta$  : 1. 36 (3H, d, J = 7. 3 Hz), 4. 99 (3H, m), 7. 34 (5H, m), 7. 55 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 75 (4H, m),

8. 04 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8. 47 (2H, d,  $J=5.4$  Hz),  
10. 57 (1H, s)

(e) (R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-ベンジルオキシカルボニル  
アミノエチル)-3-フルオロベンズアミド 550mg に、25% 臭化水素-酢  
酸溶液 8ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去して得  
られた結晶をエーテルで洗浄し、メタノールから再結晶して、融点 294℃ (分  
解) の (R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-  
フルオロベンズアミド・2 臭化水素酸塩 360mg を得た。

$[\alpha]_D^{20} = +4.2^\circ$  (メタノール,  $c=1$ )

PMR (DMSO- $d_6$  / TMS)  $\delta$ : 1. 54 (3H, d,  $J=6.9$  Hz),  
4. 74 (1H, m), 7. 83 (1H, t,  $J=7.8$  Hz),  
7. 98 (2H, m), 8. 33 (2H, d,  $J=6.8$  Hz),  
8. 51 (3H, br), 8. 80 (2H, d,  $J=6.8$  Hz),  
11. 57 (1H, s)

実施例 14 N-(4-ピリジル)-4-アミノメチルベンズアミド・2 塩酸塩、  
融点 300-301℃ (化合物 1)

実施例 15 N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-ヒドロキシベンズ  
アミド・2 塩酸塩・1/2 水和物、融点 279℃ (分解) (化合物 46)

実施例 16 N-(4-ピリジル)-4-(2-アミノエチル)ベンズアミド・  
2 塩酸塩・1/2 水和物、融点 286℃ (分解) (化合物 18)

実施例 17 N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-3-ニトロベンズアミ  
ド・2 臭化水素酸塩・1/2 水和物、融点 284℃ (分解) (化合物 53)

実施例 18 N-(4-ピリジル)-3-アミノ-4-アミノメチルベンズアミ  
ド・3 塩酸塩、融点 270℃ (分解) (化合物 55)

実施例 19 (S)-(-)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)  
ベンズアミド・2 塩酸塩、融点 278-279℃、 $[\alpha]_D^{20} = -5.6^\circ$  (メタ  
ノール,  $c=1$ ) (化合物 2、S 体)

実施例 20 (S)-(-)-N-(4-ピリジル)-2-(1-アミノエチル)

ベンズアミド・2塩酸塩、融点193-195℃、 $[\alpha]_D = -3.2^\circ$  (メタノール,  $c=1$ ) (化合物34、S体)

実施例21 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-3-アミノ-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

実施例22 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-3-アミノ-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

実施例23 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-フルオロベンズアミド

実施例24 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-フルオロベンズアミド

実施例25 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロベンズアミド

実施例26 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-クロロベンズアミド

実施例27 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロベンズアミド

実施例28 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-クロロベンズアミド

実施例29 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロベンズアミド

実施例30 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-クロロベンズアミド

実施例31 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-フルオロベンズアミド

実施例32 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-フルオロベンズアミド

実施例33 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-フルオロベンズアミド

実施例 34 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-フルオロベンズアミド

実施例 35 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-ブロモベンズアミド

実施例 36 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-ブロモベンズアミド

実施例 37 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-ブロモベンズアミド

実施例 38 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-ブロモベンズアミド

実施例 39 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-ブロモベンズアミド

実施例 40 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-ブロモベンズアミド

実施例 41 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-メチルベンズアミド

実施例 42 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-メチルベンズアミド

実施例 43 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-メチルベンズアミド

実施例 44 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-メチルベンズアミド

実施例 45 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-メチルベンズアミド

実施例 46 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-3-メチルベンズアミド

実施例 47 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-エチルベンズアミド

実施例 48 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-  
3-エチルベンズアミド

実施例 49 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(  
1-アミノエチル)-3-エチルベンズアミド

実施例 50 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(  
1-アミノ-1-メチルエチル)-3-エチルベンズアミド

実施例 51 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(  
1-アミノエチル)-3-エチルベンズアミド

実施例 52 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(  
1-アミノ-1-メチルエチル)-3-エチルベンズアミド

実施例 53 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-プロピル  
ベンズアミド

実施例 54 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-シアノベ  
ンズアミド

実施例 55 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-  
3-シアノベンズアミド

実施例 56 (R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-  
4-(1-アミノエチル)-3-シアノベンズアミド

実施例 57 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(  
1-アミノ-1-メチルエチル)-3-シアノベンズアミド

実施例 58 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-ア  
ミノメチル-3-シアノベンズアミド

実施例 59 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(  
1-アミノエチル)-3-シアノベンズアミド

実施例 60 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(  
1-アミノ-1-メチルエチル)-3-シアノベンズアミド

実施例 61 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-アミノメ  
チルベンズアミド

実施例 6 2 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-メトキシベンズアミド

実施例 6 3 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-メトキシベンズアミド

実施例 6 4 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-メトキシベンズアミド

実施例 6 5 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-メチルベンズアミド

実施例 6 6 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-メチルベンズアミド

実施例 6 7 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-メチルベンズアミド

実施例 6 8 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-フルオロベンズアミド

実施例 6 9 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-フルオロベンズアミド

実施例 7 0 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-フルオロベンズアミド

実施例 7 1 (R)-(+) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-クロロベンズアミド・2 臭化水素酸塩・1 水和物、融点 248℃ (分解)、 $[\alpha]_D^{25} = +4.7^\circ$  (メタノール,  $c = 0.5$ ) (化合物 142)

実施例 7 2 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-クロロベンズアミド

実施例 7 3 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-クロロベンズアミド

実施例 7 4 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-ブロモベンズアミド

実施例 7 5 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-



(1-アミノエチル) - 2-プロモベンズアミド

実施例 76 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) - 4-(1-アミノエチル) - 2-プロモベンズアミド

実施例 77 N-(4-ピリジル) - 2-アミノ-4-(1-アミノエチル) ベンズアミド

実施例 78 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) - 2-アミノ-4-(1-アミノエチル) ベンズアミド

実施例 79 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) - 2-アミノ-4-(1-アミノエチル) ベンズアミド

実施例 80 N-(4-ピリジル) - 4-(1-アミノ-2-フルオロエチル) ベンズアミド

実施例 81 N-(4-ピリジル) - 4-(1-アミノ-2, 2, 2-トリフルオロエチル) ベンズアミド

実施例 82 N-(4-ピリジル) - 4-(1-アミノ-1-シクロプロピル) ベンズアミド

実施例 83 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) - 4-(1-アミノ-1-シクロプロピル) ベンズアミド

実施例 84 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) - 4-(1-アミノ-1-シクロプロピル) ベンズアミド

実施例 85 N-(4-ピリジル) - 4-(1-アミノ-1-プロピル) ベンズアミド

実施例 86 N-(4-ピリジル) - 4-アミノメチル-3, 5-ジフルオロベンズアミド

実施例 87 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) - 4-アミノメチル-3, 5-ジフルオロベンズアミド

実施例 88 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) - 4-アミノメチル-3, 5-ジフルオロベンズアミド

実施例 89 N-(4-ピリジル) - 4-アミノメチル-3, 5-ジメチルベン

## ズアミド

実施例 90 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチル-3, 5-ジメチルベンズアミド

実施例 91 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチル-3, 5-ジメチルベンズアミド

実施例 92 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-カルバモイルベンズアミド

実施例 93 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-カルバモイルベンズアミド

実施例 94 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-カルバモイルベンズアミド

実施例 95 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-メチルカルバモイルベンズアミド

実施例 96 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-メチルカルバモイルベンズアミド

実施例 97 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-メチルカルバモイルベンズアミド

実施例 98 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-メチルチオベンズアミド

実施例 99 N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-メチルスルホニルベンズアミド

実施例 100 N-(1H-2, 3-ジヒドロピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

実施例 101 N-(1H-2, 3-ジヒドロ-2-オキソピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

実施例 102 N-(1H-3-メチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

実施例 103 N-(1H-2, 3-ジメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-

4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド

実施例 104 N - (1H-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド

実施例 105-a N - (2-アミノ-4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド

実施例 105-b N - (2-アセチルアミノ-4-ピリジル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド

実施例 106 N - (4-ピリジル) - 4 - (1-アミノメチル-1-メチルエチル) ベンズアミド

実施例 107 N - (4-ピリジル) - 4 - (2-アミノ-2-メチルプロピル) ベンズアミド

実施例 108 2 - (1-アミノエチル) - 5 - (4-ピリジルカルバモイル) 安息香酸

実施例 109 2 - (1-アミノエチル) - 5 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) カルバモイル) 安息香酸

実施例 110 N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4 - グアニノメチルベンズアミド

実施例 111 N - (1H-2, 3-ジヒドロピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4 - グアニノメチルベンズアミド

実施例 112 N - (1H-2, 3-ジメチルピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4 - グアニノメチルベンズアミド

実施例 113 N - (1H-2, 3-ジヒドロ-2-オキソピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4 - グアニノメチルベンズアミド

実施例 114 N - (1H-3-メチルピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4 - グアニノメチルベンズアミド

実施例 115 N - (1H-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4 - グアニノメチルベンズアミド

実施例 116 N - (4-ピリジル) - 4 - (1-グアニノエチル) ベンズア

ミド

実施例 117 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド

実施例 118 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド

実施例 119 N-(4-ビリジル)-4-(1-グアニジノ-1-メチルエチル)ベンズアミド

実施例 120 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノ-1-メチルエチル)ベンズアミド

実施例 121 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-メチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例 122 N-(4-ビリジル)-4-(3-エチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例 123 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-エチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例 124 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-エチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例 125 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-プロピルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例 126 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-プロピルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例 127 R-(+)-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-(3-プロピルグアニジノ)エチル)ベンズアミド・2塩酸塩・2水和物、融点 205-210℃(分解)、 $[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ$ (メタノール, c=0.5)(化合物 456)

実施例 128 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-ブチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例 129 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-

(3-ブチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例130 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-フェニルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例131 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-フェニルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例132 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-ベンジルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例133 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-ベンジルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例134 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-(2-フェニルエチル)グアニジノ)メチルベンズアミド

実施例135 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-(2-フェニルエチル)グアニジノ)メチルベンズアミド

実施例136 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3, 3-ジメチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例137 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3, 3-ジメチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例138 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2, 3-ジメチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例139 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2, 3-ジメチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例140 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2, 3-ジエチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例141 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2, 3-ジエチルグアニジノ)メチルベンズアミド

実施例142 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(イミダゾリン-2-イル)アミノメチルベンズアミド

実施例143 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-

(イミダゾリン-2-イル) アミノメチルベンズアミド

実施例 144 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(イミダゾール-2-イル) アミノメチルベンズアミド

実施例 145 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(イミダゾール-2-イル) アミノメチルベンズアミド

実施例 146 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(ピリミジン-2-イル) アミノメチルベンズアミド

実施例 147 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(ピリミジン-2-イル) アミノメチルベンズアミド

実施例 148 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(チアゾール-2-イル) アミノメチルベンズアミド

実施例 149 N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(チアゾール-2-イル) アミノメチルベンズアミド

実施例 150 (R)-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド・2臭化水素酸塩・1/2水和物 (化合物 555)

(a) (R)-3-アミノ-4-(1-アセチルアミノエチル) 安息香酸メチルエステル 1.38 g、濃塩酸 3 ml および水 9 ml の混合物に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 440 mg を加え、同温にて 30 分間攪拌後、アジ化ナトリウム 420 mg の 5 ml 水溶液を加え、30 分間攪拌した。反応後、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥し、溶媒を留去することにより、白色の (R)-4-(1-アセチルアミノエチル)-3-アジド安息香酸メチルエステルの結晶を得た。

(b) (R)-4-(1-アセチルアミノエチル)-3-アジド安息香酸メチルエステル 1.6 g の 2N 塩酸 25 ml 溶液を 8 時間加熱還流した。反応後、減圧下濃縮し、トルエンにて共沸させ、粗 (R)-3-アジド-4-(1-アミノエチル) 安息香酸 1.7 g を得た。次に、水酸化ナトリウム 0.85 g の 25 ml 水溶液に加え、ベンジルオキシカルボニルクロライド 1.56 g を滴下し、室温にて 5 時間攪拌した。反応後、濃塩酸にて溶液を pH 4 にし、クロロホルムに

て抽出、水洗、乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）にて精製することにより淡黄色の（R）-3-アジド-4-（1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル）安息香酸1.6gを得た。

（c）（R）-3-アジド-4-（1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル）安息香酸のジクロロメタン20ml溶液に、塩化チオニル4ml、ジメチルホルムアミド1滴加え、2時間加熱還流した。反応後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、ベンゼンにて共沸させることにより、（R）-3-アジド-4-（1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル）安息香酸クロライドの黄色の結晶1.65gを得た。

次に、4-アミノ-1-第3級ブトキシカルボニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジンのジクロロメタン5mlおよびアセトニトリル25ml溶液に、ジイソプロピルエチルアミン730mgを加えた後、（R）-3-アジド-4-（1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル）安息香酸クロライドのジクロロメタン10ml溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。反応後、反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出、水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）にて精製し、黄色のアモルファスである（R）-N-（1-第3級ブトキシカルボニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル）-3-アジド-4-（2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル）ベンズアミド2.0gを得た。

（d）（R）-N-（1-第3級ブトキシカルボニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル）-3-アジド-4-（2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル）ベンズアミド2.0gを98%ギ酸25mlに溶解し、1時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にクロロホルム120mlを加え、1N水酸化ナトリウム（10ml×2）で洗浄し、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に、エタノール-酢酸エチルを加え、結晶化した。クロロホルム-エタノールから再結晶することにより（R）-N-（1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル）-3-アジド-4-（1-ベンジル

オキシカルボニルアミノエチル)ベンズアミドの白色結晶 600mgを得た。

(e) (R) - N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 3-アジド-4- (1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) ベンズアミド 400mg に 25% 臭化水素-酢酸溶液 4ml を加え、室温にて 1.5 時間撹拌した。反応後、減圧下溶媒を留去して得られた結晶をエタノール-酢酸エチルから再結晶することにより、融点 216-219°C (分解) の (R) - (-) - N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4- (1-アミノエチル) - 3-アジドベンズアミド・2 臭化水素酸塩・1/2 水和物の白色結晶 285mg を得た。

$[\alpha]_D = -14.4^\circ$  (メタノール,  $c = 0.5$ )

実施例 151 (R) - (+) - N - (4-ピリジル) - 4- (1-アミノエチル) - 2-ニトロベンズアミド・2 臭化水素酸塩・1/2 水和物、融点 240-244°C (分解)、 $[\alpha]_D = +3.7^\circ$  (メタノール,  $c = 0.5$ ) (化合物 126)

実施例 152 (R) - (-) - N - (4-ピリジル) - 4- (1-アミノエチル) - 3-エトキシベンズアミド・2 塩酸塩・1/2 水和物、融点 288°C (分解)、 $[\alpha]_D = -7.7^\circ$  (メタノール,  $c = 0.5$ ) (化合物 121)

実施例 153 (R) - (+) - N - (3-ヨード-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4- (1-アミノエチル) ベンズアミド・2 塩酸塩・1/2 水和物 (化合物 571)

(R) - N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 4- (1-アミノエチル) ベンズアミド 20mg およびヨウ化メチル 10mg を含む 2ml 水溶液の混合物に、氷冷下、クロラミン-T 18mg を加え、同温にて 1 時間撹拌した。反応後、5% チオ硫酸ナトリウム 0.17ml、1N 水酸化ナトリウム 2ml を加え、クロロホルム-メタノール (10:1) で抽出、水洗、乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた結晶に、塩酸-メタノール溶液 1ml を加え、塩酸塩にした後、メタノール-エーテルから再結晶することにより、融点 244-248°C (分解) の (R) - (+) - N - (3-ヨード-1H-ピロロ [



2, 3-b) ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・2塩酸塩・1/2水和物の淡黄色結晶15mgを得た。

$[\alpha]_D^{25} = +8.5^\circ$  (メタノール,  $c = 0.1$ )

実施例154 (R)-(+) -N-(3-ヨード-1H-ピロロ[2, 3-b)ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド、融点185-189°C (分解)、 $[\alpha]_D^{25} = +13.5^\circ$  (メタノール,  $c = 0.05$ ) (化合物556)

実施例155 (R)-(-) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-ヒドロキシベンズアミド・2塩酸塩、融点262-266°C (分解)、 $[\alpha]_D^{25} = -7.9^\circ$  (メタノール,  $c = 0.5$ ) (化合物117)

実施例156 N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b)ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチル-3-ニトロベンズアミド・2臭化水素酸塩・1水和物、融点185-189°C (分解) (化合物560)

実施例157 (R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b)ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)-3-ニトロベンズアミド・2臭化水素酸塩・1水和物 (化合物561)

融点265-275°C (分解)

PMR (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$ : 1.60 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.00-5.00 (4H, brs), 5.27 (1H, qd,  $J = 6.8, 1.9$  Hz), 7.00-7.50 (3H, m), 7.75 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.30-8.60 (4H, m), 8.65 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 11.19 (1H, brs), 13.00 (1H, m)

実施例158 N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b)ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチル-2-ニトロベンズアミド (化合物562)

実施例159 (R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b)ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-ニトロベンズアミド・2臭化水素酸塩・1水和物 (化合物360)

(a) (R) - (1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノエチル) - 2 - ニトロ安息香酸 0.9 g を塩化チオニル 5 ml に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下濃縮し、さらにトルエンで 3 回共沸して (R) - (1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノエチル) - 2 - ニトロ安息香酸クロライドの黄色の油状物質を得た。続いて、4-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン 1 g、トリエチルアミン 0.74 ml およびジクロロメタン 7 ml の混合物に、(R) - (1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノエチル) - 2 - ニトロ安息香酸クロライドのジクロロメタン 5 ml 溶液を滴下し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応後、反応液を水 50 ml で洗浄、乾燥した。減圧下、溶媒を留去することにより、(R) - N - (1-トリチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4 - (1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノエチル) - 2 - ニトロベンズアミドの黄色の固体 1.5 g を得た。

融点 159 - 161°C

PMR (CDCl<sub>3</sub>; /TMS)  $\delta$ : 1.40 (3H, d, J=6.2 Hz), 4.75 (1H, m), 4.92 (1H, d, J=2.2 Hz), 5.00 (1H, d, J=2.2 Hz), 5.23 (1H, m), 7.00-7.40 (17H, m), 7.56 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.35 (1H, m), 9.08 (1H, brs)

(b) (R) - N - (1-トリチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4 - (1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノエチル) - 2 - ニトロベンズアミド 0.5 g を 25% 臭化水素酸-酢酸溶液に溶解し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をヘキサ-酢酸エチル混合溶媒で洗浄し、メタノール-酢酸エチル混合溶媒から結晶化することにより、(R) - N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) - 2 - ニトロベンズアミド・2 臭化水素酸塩・1 水和物の淡黄色の結晶 0.31 g を得た。

融点 220-225℃ (分解)

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.56 (3H, d, J=6.9 Hz),  
4.00-5.00 (4H, brs), 4.72 (1H, m),  
7.90 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=7.8 Hz),  
8.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.44-8.56 (6H, m),  
11.61 (1H, brs)

実施例 160 (R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)-2-ニトロベンズアミド (化合物 563)

(a) (R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-ニトロベンズアミド・2 臭化水素酸塩・1 水和物 224 mg、トリエチルアミン 0.25 ml およびメタノール 5 ml の混合物に、室温下、N, N'-ジベンジルオキシカルボニル-S-メチルイソチオ尿素 215 mg を加え、室温で 14 時間攪拌後、さらに 40℃ で 7.5 時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-(2', 3'-ジベンジルオキシカルボニル)グアニジノエチル)-2-ニトロベンズアミドの淡黄色油状物質 166 mg を得た。

(b) (R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-(2', 3'-ジベンジルオキシカルボニル)グアニジノエチル)-2-ニトロベンズアミド 165 mg を 2.5% 臭化水素酸-酢酸溶液 3 ml に溶解し、40℃ で 5 時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をメタノール-酢酸エチル混合溶媒から結晶化し、さらに同溶媒から再結晶することにより、(R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)-2-ニトロベンズアミドの白色結晶 140 mg を得た。

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.57 (3H, d, J=6.8 Hz),  
4.00-4.50 (4H, brs), 5.20 (1H, m),

7. 00-7. 40 (3H, m), 7. 80-9. 00 (7H, m),  
11. 47 (1H, m), 13. 00 (1H, m)

実施例161 (R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-アジドベンズアミド(化合物558)

実施例162 (R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-2-アジド-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド(化合物565)

実施例163 (R)-5-((1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)カルバモイル)-2-(1-アミノエチル)安息香酸(化合物369)

実施例164 (R)-5-((1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)カルバモイル)-2-(1-アミノエチル)安息香酸メチルエステル(化合物371)

実施例165 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-3, 5-ジメチル-4-グアニジノメチルベンズアミド(化合物566)

実施例166 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-グアニジノベンズアミド・2臭化水素酸塩・1水和物(化合物567)

融点286-290℃(分解)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 3. 80-4. 30 (4H, brs),  
7. 42 (2H, d, J=8. 7Hz), 7. 60-7. 80 (4H, m),  
8. 10 (2H, d, J=8. 7Hz), 8. 51 (1H, m),  
9. 96 (1H, s), 10. 98 (1H, brs)

実施例167 (R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド・2臭化水素酸塩・1水和物(化合物359)

融点198-210℃(分解)

PMR(DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 1. 61 (3H, d, J=6. 9Hz),  
3. 60-4. 00 (4H, brs), 5. 90 (1H, m),  
7. 75 (1H, m), 8. 05 (1H, m), 8. 31-8. 48 (6H, m),  
8. 64 (1H, s), 11. 14 (1H, brs)

実施例 168 (R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-(イミダゾール-2-イル)エチル)ベンズアミド(化合物526)

実施例 169 (R)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド(化合物311)

実施例 170 (R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド(化合物557)

実施例 171 (R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド(化合物396)

実施例 172 (R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド・2塩酸塩・1水和物(化合物511)

融点 210-216°C (分解)

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS)  $\delta$ : 1.46 (3H, d, J=6.8 Hz), 4.01 (4H, m), 4.91 (1H, m), 7.24 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.80 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.48 (3H, m), 11.00 (1H, m), 13.75 (1H, m)

実施例 173 (R)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド(化合物118)

実施例 174 N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド・2臭化水素酸塩・1水和物(化合物568)

(a) N-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシカルボニルフェニルグリシン 700 mg のメタノール 20 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 296 mg を、室温下、徐々に加えた後、同温にて 4 時間攪拌した。反応後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に 1 N の塩酸を加え、クロロホルムにて抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶

することにより、白色粉末の4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシエチル)安息香酸メチルエステル510mgを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 3.86 (1H, m),  
3.89 (3H, s), 3.92 (2H, d, J=8Hz),  
4.88 (1H, brs), 5.08 (2H, m),  
7.20-7.50 (17H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz)

(b) 4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-ヒドロキシエチル)安息香酸メチルエステル500mgのジクロロメタン20ml溶液に、ジイソプロピルエチルアミン0.418ml、トリチルブロマイド740mgを加え、室温にて9時間攪拌した。反応後、反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-トリチルオキシエチル)安息香酸メチルエステル890mgの淡黄色結晶を得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 3.44 (2H, d, J=8Hz),  
3.88 (3H, s), 4.87 (1H, brs), 5.02 (2H, m),  
5.48 (1H, brs), 7.15-7.40 (22H, m),  
7.97 (2H, d, J=8Hz)

(c) 4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-トリチルオキシエチル)安息香酸メチルエステル890mg、メタノール20mlおよびジオキサン5mlの混合物に、水酸化ナトリウム62mgの5ml水溶液を加え、2時間加熱還流した。反応後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-トリチルオキシエチル)安息香酸330mgを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 3.38 (2H, brs),  
4.90 (1H, brs), 5.08 (2H, m), 5.55 (1H, brs),  
7.15-7.45 (22H, m), 8.04 (2H, d, J=8Hz)

(d) 4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-トリチルオキシエチル)安息香酸200mgのジクロロメタン10ml溶液に、塩化チオニル0.035ml、ピリジン0.04mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応後、反応液を減圧下濃縮し、さらにトルエンで3回共沸して4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-トリチルオキシエチル)安息香酸クロライドの結晶を得た。続いて、4-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン130mg、ジイソプロピルエチルアミン0.08mlおよびジクロロメタン10mlの混合物に、4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-トリチルオキシエチル)安息香酸クロライドのジクロロメタン5ml溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。反応後、クロロホルムで抽出、水洗、乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、N-(1-トリチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-トリチルオキシエチル)ベンズアミドの淡黄色油状物260mgを得た。

PMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$ : 3.37 (2H, brs),  
 4.80 (1H, brs), 5.04 (2H, m), 5.50 (1H, brs),  
 7.10-7.40 (35H, m), 7.68 (1H, d, J=4Hz),  
 7.75 (2H, d, J=8Hz), 8.00 (2H, d, J=8Hz),  
 8.04 (1H, s), 8.60 (1H, brs),  
 8.64 (1H, d, J=4Hz)

(e) N-(1-トリチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-トリチルオキシエチル)ベンズアミドに25%臭化水素酸-酢酸溶液10mlを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し酢酸エチルを加えることにより得られたアモルファス状の結晶をメタノール-酢酸エチルから結晶化することにより、淡黄色のアモルファス状結晶N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド・2臭

化水素酸塩・1水和物60mgを得た。

融点214-216℃(分解)

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ: 4.36 (2H, d, J=4Hz),  
4.77 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8Hz),  
7.79 (1H, brs), 8.08 (2H, d, J=8Hz),  
8.45 (1H, brs), 8.62 (3H, brs),  
10.91 (1H, brs)

実施例175 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチル-3, 5-ジメチルベンズアミド(化合物559)

実施例176 2-アミノ-2-(4-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)カルバモイル)フェニル酢酸(化合物569)

実施例177 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチル-3-ニトロベンズアミド・2臭化水素酸塩・2水和物、融点205-207℃(化合物572)

実施例178 N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチル-2-シアノベンズアミド(化合物573)

実施例179 (R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-シアノベンズアミド(化合物392)

#### 製剤処方例1:錠剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	50.0mg
トウモロコシデンプン	20.0mg
結晶セルロース	29.7mg
ポリビニルピロリドンK30	5.0mg
タルク	5.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg



本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径7mmの杵を用いて、1錠120mgの錠剤を製した。

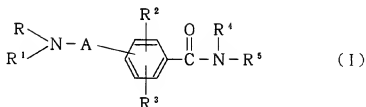
製剤処方例2：カプセル剤

本発明化合物	10.0mg
乳糖	70.0mg
トウモロコシデンプン	35.0mg
ポリビニルピロリドンK30	2.0mg
タルク	2.7mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
	120.0mg

本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル(4号)に充填し、120mgのカプセル剤を製した。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



〔式中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



（式中、R<sup>6</sup>は水素、アルキルまたは式：-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>（ここで、R<sup>8</sup>，R<sup>9</sup>は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。）を示し、R<sup>7</sup>は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。）により表される基を示す。

R<sup>1</sup>は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、RとR<sup>1</sup>は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

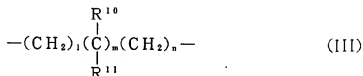
R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまた

はアジドを示す。

R<sup>4</sup> は水素またはアルキルを示す。

R<sup>5</sup> は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。

Aは式



(式中、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラ  
ルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。  
または、R<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。1, m, n  
はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)

を示す。]

により表されるベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる  
酸付加塩。

2. 一般式(I)においてR、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびAから選  
ばれる少なくとも一つが、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求  
項1記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付  
加塩。

Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいアラルキルを示す  
か、あるいは式



(式中、R<sup>6\*</sup>は水素または式：-NR<sup>8\*</sup>R<sup>9\*</sup> (ここで、R<sup>8\*</sup>、R<sup>9\*</sup>は同一または  
異なって水素、アルキルまたはアラルキルを示す。)を示し、R<sup>7\*</sup>は水素、アル  
キル、アラルキルまたはフェニルを示す。または、R<sup>6\*</sup>とR<sup>7\*</sup>は結合して環中に

さらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)

により表される基を示す。

$R^1$  は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

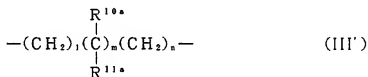
または、 $R$  と  $R^1$  は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

$R^2$  ,  $R^3$  は同一または異なって水素、アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはアジドを示す。

$R^4$  は水素またはアルキルを示す。

$R^5$  は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。

Aは式



(式中、 $R^{10*}$  ,  $R^{11*}$  は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 $R^{10*}$  と  $R^{11*}$  は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。1, m, n はそれぞれ0または1~3の整数を示す。)

を示す。

3. 一般式(I)において $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  およびAから選ばれる少なくとも一つが、下記定義を満足するものであることを特徴とする請求項1記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩。

Rは水素またはアルキルを示すか、あるいは式



(式中、R<sup>6b</sup>は水素または式：-NR<sup>8b</sup>R<sup>9b</sup>(ここで、R<sup>8b</sup>、R<sup>9b</sup>は同一または異なって水素またはアルキルを示す。)を示し、R<sup>7b</sup>は水素またはアルキルを示す。または、R<sup>6b</sup>とR<sup>7b</sup>は結合して環中にさらに置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)により表される基を示す。

R<sup>1</sup>は水素またはアルキルを示す。

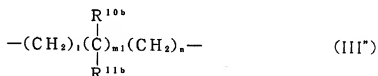
または、RとR<sup>1</sup>は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに置換基を有していてもよい窒素原子を含んでもよい複素環を形成する基を示す。

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は同一または異なって水素、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アラルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはアジドを示す。

R<sup>4</sup>は水素を示す。

R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいピリジン、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジンまたは1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジンから誘導される基を示す。

Aは式



(式中、R<sup>10b</sup>、R<sup>11b</sup>は同一または異なって水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはカルボキシを示す。または、R<sup>10b</sup>とR<sup>11b</sup>は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。1、nはそれぞれ0または1~3の整数を示し、m<sup>1</sup>は0または1を示す。)

を示す。

4. 一般式(1)の化合物が

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-クロロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド、

(R)-N-(3-ヨード-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-2-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド、

(R)-N-(4-ピリジル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド、  
N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノ

メチルベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド、

N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチル-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)-3-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)-2-ニトロベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)ベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-(3-プロピルグアニジノ)エチル)ベンズアミド、

(R)-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-シアノベンズアミド、

N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド、および

(R)-N-(3-ヨード-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

から選ばれる化合物であることを特徴とする請求項1記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩。

5. 請求項1記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩の治療上有効量と製薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

6. 請求項1記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩を含有する高血圧症治療薬。

7. 請求項 1 記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩を含有する狭心症治療薬。
8. 請求項 1 記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩を含有する喘息治療薬。
9. 請求項 1 記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩を含有する腎および末梢循環障害治療薬。
10. 請求項 1 記載のベンズアミド化合物、その異性体またはその製薬上許容されうる酸付加塩を含有する脳血管攣縮抑制薬。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. <sup>6</sup> C07D213/75, C07D213/81, C07D215/14, C07D239/42, C07D239/48, C07D401/12, C07D413/12, C07D417/12, C07D471/04, C07D473/34, C07D487/04, A61K31/44, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D213/00-81, C07D215/00-14, C07D239/00-48, C07D401/00-417/12, C07D471/00-487/04, A61K31/00-535		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ARCHIBALD, J. L. et. al. Benzamidopiperadines. 3. Carbocyclic derivatives related to indoramin. J. Med. Chem., 1974, Vol. 17, No. 7, pages 739-744	1, 2, 5, 6
A		3, 4, 7-10
X	EP, 303445, A (FORDONAL SA), February 15, 1989 (15. 02. 89) & JP, 1-131115, A & US, 4978531, A	1, 2, 5
X	EP, 278173, A (GLAXO GROUP LTD.), August 17, 1988 (17. 08. 88) & JP, 63-277622, A & US, 4973594, A	1, 2, 5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search July 11, 1995 (11. 07. 95)		Date of mailing of the international search report August 8, 1995 (08. 08. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00747

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/334, A61K31/47, A61K31/505, A61K31/52, A61K31/53,  
A61K31/535

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07D213/75, C07D213/81, C07D215/14, C07D239/42, C07D239/48, C07D401/12,		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07D213/00-81, C07D215/00-14, C07D239/00-48, C07D401/00-417/12,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
OAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	ARCHIBALD, J. L. et. al. Benzamido- piperadines. 3 Carbocyclic derivatives related to indoramin J. Med. Chem., 1974, Vol. 17, No. 7, pages 739-744	1, 2, 5, 6 3, 4, 7-10
A		
X	EP, 303445, A (FORDONAL SA), 15. 2月. 1989 (15. 02. 89) & JP, 1-131115, A & US, 4978531, A	1, 2, 5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「B」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に基拠する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発生日
11. 07. 95		08.08.95
名称及び/又は 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区豊が三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 星 野 綱 英 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献を 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 278173, A (GLAXO GROUP LTD), 17. 8月. 1988 (17. 08. 88) & JP, 63-277622, A & US, 4973594, A	1, 2, 5

第2ページA欄の続き

C07D413/12, C07D417/12, C07D471/04,  
C07D473/34, C07D487/04, A61K31/44,  
A61K31/445, A61K31/47, A61K31/505,  
A61K31/52, A61K31/53, A61K31/535

第2ページB欄の続き

C07D471/00-487/04, A61K31/00-535